

**Aus dem Institut für animalische Physiologie
der Universität Frankfurt am Main**

(Direktor: Prof. Dr. K. Wezler)

**Die Wirkung des Phenyl-propyl-diphenyl-propyl-amin
auf die Dynamik des isolierten, spontan
schlagenden Froschherzens**

Inaugural-Dissertation

**zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin**

**der hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main**

vorgelegt von

Gerhard Horn
aus Murrhard/Württ.

Frankfurt a. Main 1962

Aus dem Institut für animalische Physiologie
der Universität Frankfurt am Main

(Direktor: Prof. Dr. K. Wezler)

**Die Wirkung des Phenyl-propyl-diphenyl-propyl-amin
auf die Dynamik des isolierten, spontan
schlagenden Froschherzens**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Zahnmedizin

der hohen Medizinischen Fakultät

der Johann Wolfgang Goethe-Universität

zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Gerhard Horn

aus Murrhard/Württ.

Frankfurt a. Main 1962



Dekan: Prof. Dr. Krücke
Referent: Prof. Dr. K. Wezler
Korreferent: Prof. Dr. Westermann
Mündliche Prüfung 30.11.62.

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

II. Literatur

a) Allgemein

b) Literatur über die Beeinflussung herz- und kreislaufdynamischer Faktoren durch Segontin im Experiment und in der Klinik

1. Im Tierexperiment

2. Untersuchungen an Menschen

III. Problemstellung

IV. Methodik

a) Apparatur

b) Versuchsablauf

V. Ergebnisse

a) Vorversuche mit hohen Segontin-Konzentrationen

b) Hauptversuche

1. Die enddiastolische Füllung V_A des Herzens unter der Wirkung von Segontin

2. Das Schlagvolumen V_S unter der Wirkung von Segontin

3. Die Gleichgewichtskurven des Herzens unter der Wirkung von Segontin im Druckvolumdiagramm

4. Die Frequenz unter der Wirkung von Segontin

5. Das Minutenvolumen V_{Min} unter der Wirkung von Segontin

6. Die Auswirkungen von Segontin auf das Ekg

7. Die Dosis-Wirkungs-Kurve von Segontin

VI. Diskussion

Leerversuche

Versuche mit schwächeren Konzentrationen als $1 : 2 \times 10^6$

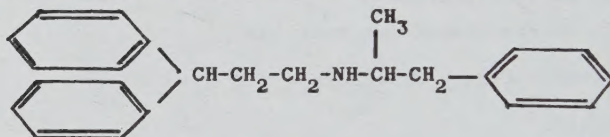
VII. Zusammenfassung

VIII. Literaturverzeichnis

I. Einleitung

=====

N - [3'-Phenyl-propyl-(2')] - 1,1 - diphenyl-propyl - (3) - amin (Segontin[®]) ist eine neuartige Substanz mit coronar-gefäßerweiternder Wirkung, die chemisch keine Beziehung zu bisher bekannten Koronartherapeutica hat. Sie hat die Bruttoformel $C_{24} H_{27} N$ und steht für die Therapie als Laktat und als Glukonat zur Verfügung, wobei das Glukonat besonders gut wasserlöslich ist.



Segontin soll sich durch ein großes Wirkungsspektrum auszeichnen. Die im Tierexperiment beobachtete Hauptwirkung ist eine Erweiterung der Koronargefäße. Darüber hinaus vereinigt es in einer Substanz sympathicolytische, endoanästhetische und zentral sedative Eigenschaften.

Segontin erhöht die O_2 -Sättigung im Koronarvenenblut, verlängert die Diastole, zügelt den Blutdruck, dämpft die Übererregbarkeit des peripheren, sympathischen und zentralen Nervensystems. Die Zunahme des Koronardurchflusses erreichte im Experiment an isolierten Langendorff- Herzen von Meerschweinchen mit 10 γ im Mittel 50 % und an isolierten Katzenherzen bei Infusion von 1,2 γ /min 140 % (L i n d n e r /26/).

Auf Anregung des Herrn Prof. Dr. Wezler habe ich mir zur Aufgabe gestellt, die Wirkung dieser Substanz auf die Dynamik des isolierten, spontan schlagenden Froschherzens zu untersuchen.

Der Wirkungsmechanismus von Segontin ist noch ungeklärt; Versuche von Schöne und Lindner /39/ zeigten in Herz- und Hirngewebe von Ratten eine Beeinflussung des Katecholamin-Stoffwechsels (Serotonin- und vor allem Noradrenalin-Gehalt). Braasch und Fleck /4/ wiesen auch einen direkt an der glatten Gefäßmuskulatur angreifenden, allgemein dilatierenden Effekt nach. Sie vermuten ferner eine Beeinflussung des Myokard-Stoffwechsels.

Am Froschherzen, das keinen Koronarkreislauf besitzt, konnte also in dieser Arbeit die alleinige Wirkung von Segontin auf die Herzmuskulatur untersucht werden.

II. Literatur

=====

a) Allgemein

Bei der Mehrzahl der bis jetzt vorliegenden Literaturangaben handelt es sich um Berichte über therapeutische Erfahrungen bei der Behandlung der Angina pectoris, der Koronarsklerose, neurovegetativ-koronarer Syndrome und anderer Formen der Koronarinsuffizienz, auch von Herz-erkrankungen wie Hochdruck, Vitien, Cor pulmonale (Ratschow und Schoop /37/, Overkamp /36/, Sahm /38/, Schulze - Bergmann und Genthoff /40/, Voelkel /46/, Lauenroth /24/, Böhm u. a. /51/, Menzel /28/, Brandschwede /5/, Burmann /7/, Groth /14/, Gerstner /11/, Helbig /16/, Thieme /44/). Neuerdings wurde noch über therapeutische Erfahrungen bei Altersbeschwerden

(T r e n d t e l /45/) und über Wirkungen von Segontin bei zerebralen Gefäßstörungen (H e y c k /18/) berichtet.

b) Literatur über die Beeinflussung herz- und kreislaufdynamischer Faktoren durch Segontin im Experiment und in der Klinik

1. Im Tierexperiment

Die ersten umfassenden Untersuchungen stammen von L i n d n e r /26/. Am isolierten Meerschweinchenherzen nach Langendorff war die Frequenz bei einer dosisabhängigen Zunahme der Koronardurchblutung um durchschnittlich 51 % nicht nennenswert verändert; die Amplitude der Herzmuskelkontraktion nahm unabhängig von der 2,5 - 10 γ betragenden Dosis im Mittel um 12 % zu. Am Starlingschen Herz-Lungen-Präparat von Hunden nahm bei Injektion von 0,5 - 1,5 mg das Schlag- und Minutenvolumen bis zu 20 % zu, die Herzfrequenz wurde leicht erhöht; bei 2 mg Segontin kam es nur zu einer noch geringeren Zunahme des Schlagvolumens, während die Frequenz unverändert blieb. 10 mg beeinträchtigten die Herzdynamik durch erhebliches Absinken des Schlag- und Minutenvolumens. Am narkotisierten Hund nahm kurzdauernd (8 Minuten) und dosisabhängig bei 1 - 3 mg/kg Segontin i. v. die Herzfrequenz um 10 - 50 % zu, und das Schlagvolumen stieg um 15 - 60 % über den Ausgangswert. Die Reizleitung wurde durch 1 - 3 mg/kg i. v. nicht verändert. Bei Hunden in situ erhöhte 1 mg Segontin bei Injektion in den r. circumflexus der linken Koronararterie die Koronardurchblutung dieses Astes im Mittel um 114 %.

Bei Kaninchen und Meerschweinchen verlängerten erst 5 - 7,5 mg/kg i. v. die PQ-Zeit.

Kochsiek, Bretschneider und Scheler /23/ fanden an Hunden als günstigste Dosierung 0,8 - 1,6 mg/kg i. v. Gleichzeitig mit der Steigerung der venösen Sauerstoffsättigung und einem Absinken der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz ergab sich eine mittlere Frequenzzunahme von 120 auf 172 Herzschläge/Minute. Trotzdem zeigte sich eine über die frequenzbedingte Zunahme des O_2 -Verbrauches hinausgehende Zunahme des O_2 -Verbrauches. Bei intracoronarer Injektion zeigte die Herzfrequenz keine Veränderung.

Dagegen fanden Braasch und Fleck /4/ mit 0,1 - 2,0 mg/kg i. v. bei Hunden die Herzfrequenz zuerst reflektorisch erhöht und dann gegenüber dem Ausgangswert etwas erniedrigt (nach 0,25 mg/kg um 8 Pulse/min). Als optimale Dosis nennen sie etwa 0,75 mg/kg i. v. Höhere Dosen führten zu stärkerem Absinken des arteriellen Blutdruckes. Sie fanden keinen Anhalt zur Annahme, daß die Herzarbeit gegenüber der Ausgangslage vermindert sei.

2. Untersuchungen an Menschen

Brandshwede /5/ stellte nach i.v.-Injektion von 20 mg Segontin (der doppelten therapeutisch empfohlenen Dosis) am Herzgesunden nach 5 Minuten eine Frequenzabnahme fest, die bei hoher Ausgangsfrequenz deutlicher war; bei Patienten betrug die Frequenzabnahme 2 - 18 Schläge/min. In einem Fall (herzgesund) kam es zu einer PQ-Verlängerung von 0,14 sec auf 0,17 sec. Die QRS- und die relative QT-Dauer wurden bei Patienten nicht beeinflußt. Er vermutet, daß das Präparat vagustonisierende Eigenschaften besitzt.

Michael /29/ untersuchte an 40 Herzgesunden und kompensierten Herzkranken die Wirkung von 10 mg Segontin i. v. auf die Hämodynamik, durch welche die Koronardurchblutung beeinflußt wird. Eine Wirkung auf die Hämodynamik

ist deswegen erwünscht, weil eine alleinige Koronardilatation nicht zum Behandlungserfolg führt, wenn die Herzarbeit übermäßig gesteigert wird. Die Frequenz wurde ausgehend von Werten zwischen 75 und 90/min um durchschnittlich 7 Schläge/min gesenkt. Die Pulsverlangsamung fand auch er umso ausgiebiger, je höher die Ausgangsfrequenz war. Die Druckanstiegszeit und die Austreibungszeit wurden gering verlängert (2 %). Das Schlagvolumen veränderte sich nicht nennenswert, eine geringe Abnahme fand sich häufiger als eine Zunahme. Für die nach **W e z l e r - B ö g e r** bestimmten Schlagvolumina ließ sich ein qualitativ von der Höhe des Ausgangswertes abhängiger Segontin-Effekt nachweisen (kleine V_S nahmen zu, große V_S ab, mittlere V_S blieben unverändert). Das Minutenvolumen verminderte sich anhaltend und fortschreitend (im Mittel nach 30 min um etwa 8 %). Die Herzleistung spiegelte das Verhalten der Frequenz wieder, indem sie abfiel. Insgesamt zeigte sich also in der Untersuchung von **M i c h e l** auf Segontin ein relativ milder Kreislauffeffekt. Die Auswirkungen waren umso stärker nachweisbar, je stärker eine Sympathicotonie ausgeprägt war. Die gefundene geringe Verlängerung der Druckanstiegszeit deutet der Autor als Folge der sympathicolytischen Wirkung von Segontin oder als Folge einer vagotonen Einstellung.

H e l b i g /16/ stellte keine Beeinflussung der Pulsfrequenz fest. **G r o t h** /14/ berichtet über eine durchweg deutliche Senkung der Frequenz um 2 - 16 Schläge/min bei Patienten mit stenokardischen Beschwerden, ferner über eine Verlängerung der Anspannungszeit und eine weniger deutliche Verlängerung der Entspannungszeit und sieht darin die Folge der sympathicusdämpfenden Wirkung von Segontin. Das Pulsverhalten zeigte nach **S a h m** /38/ sowohl in der einen, wie in der anderen Richtung unter Segontin eine deutliche Normalisierungstendenz.

III. Problemstellung

=====

Wie aus der Literatur zu ersehen ist, sind die Ergebnisse der Segontin-Wirkung auf die Dynamik des Herzens uneinheitlich, zum Teil sogar sich widersprechend, was ja auch verständlich ist, denn: die Wirkung eines Pharmakons auf die Herzdynamik eines Tieres in situ und eines gesunden oder kranken Menschen wird durch eine Anzahl extrakardialer Faktoren, wie Wirkung auf die Weite der peripheren Gefäße und auf das vegetative Nervensystem, beeinflusst. Auch beim isolierten Warmblüterherzen und beim Herz-Lungenpräparat spielen noch indirekte Wirkungen eine Rolle, vor allem die Wirkung auf die Koronargefäße, die Änderungen des Angebots an O_2 und energieliefernden Substanzen zur Folge haben. Diese Änderungen wirken sich auch auf die Herzdynamik aus. Es war daher von Interesse, die Wirkung verschiedener Segontin-Dosen - eine stark dosisabhängige Wirkung ist ja schon von anderen Untersuchern gefunden worden - am klassischen Versuchsobjekt für herzwirksame Pharmaka, dem Froschherzen, zu untersuchen und evtl. mit anderen Herzmitteln zu vergleichen (z. B. mit den vielfach am Froschherzen untersuchten Digitalisstoffen). Das Froschherz hat einmal den Vorteil, daß ein Koronarkreislaufmittel dort seine eigentliche Wirkung nicht entfalten kann und somit nur auf seine direkt muskuläre oder über den Myokardstoffwechsel ausgeübte Wirkung hin untersucht werden kann. Zum anderen empfahl sich das isolierte Froschherz wegen der Notwendigkeit größerer Versuchszahlen, um eine Aussage über die Wirkung verschiedener Dosen machen zu können. Am isolierten Herzen sind zudem die Versuchsbedingungen ziemlich konstant zu halten, wie Füllungs- oder Belastungsdruck, Ionenmilieu.

Segontin sollte in dieser Arbeit hinsichtlich seiner Wirkung auf das Schlagvolumen, das Anfangsvolumen, das Restvolumen, die Frequenz und auf das Ekg untersucht werden. Dabei sollte die Wirkung getrennt nach unterschiedlicher Höhe des Füllungs- bzw. Überlastungsdruckes, der zwischen stark unter- und stark überphysiologischen Werten schwanken sollte, dargestellt werden. Daß je nach Höhe des Druckes sowohl quantitativ als auch qualitativ verschiedene Veränderungen zu erwarten waren, konnte vermutet werden, da sie sich auch bei Untersuchungen mit anderen Koronarkreislaufmitteln ergeben hatten (z. B. W e z l e r /47/).

In diesem Zusammenhang ist auch die von L i p p m a n n /27/ gemachte Beobachtung interessant, daß selbst ein und dieselben Ionen der Nährlösung beim isolierten Kaltblüterventrikel in Abhängigkeit vom Dehnungszustand des Präparates eine andere Wirkung haben: bei einem Füllungsdruck von weniger als 3 cm H₂O hatte eine Vermehrung des K_e⁺ eine Zunahme der Dehnbarkeit und einen positiv inotropen Effekt zur Folge, bei mehr als 3 cm H₂O Füllungsdruck führte die K_e⁺-Vermehrung zu Dehnbarkeitsabnahme und einem negativ inotropen Effekt.

In einer weiteren Unterteilung der Versuchsbedingungen sollte der CaCl₂-Gehalt der Nährlösung, in der das Herz schlug, variiert werden, und zwar, geht man von 0,02 % CaCl₂ als normaler Konzentration aus, einmal erniedrigt (0,01 %) und einmal erhöht (0,03 %) werden. In welcher Weise diese Ca⁺⁺-Veränderungen für sich schon auf das Froschherz eine Auswirkung haben, sollte hier nicht näher untersucht werden, sondern nur, in welchem Sinne sie die Wirkung des Segontins beeinflussen, ob antagonistisch oder synergistisch. Ganz allgemein ist ja bekannt, daß

die gleiche chemische Einwirkung das isolierte Herz ganz anders beeinflußt, je nachdem, mit welcher Nährlösung dieses Herz vorher durchströmt wurde.

Ein Beispiel hierfür liefert der Ca^{++} -Digitalis-Synergismus. Nach G e s s n e r /12/ ist es allerdings ein einseitiger Synergismus, denn Digitalis soll das Herz für Ca^{++} sensibilisieren. Ca^{++} verstärkt die Wirkung des Digitalis bis zur Überempfindlichkeit (N i e d n e r /34/). Hinsichtlich des CaCl_2 -Gehalts, bei dem Digitalis sein Wirkungsoptimum entfaltet, bestehen unterschiedliche Auffassungen: nach J u n k m a n n /20/ soll Digitalis besonders beim Ca-armen Herzen die Kontraktionskraft steigern. Nach K i s c h /21/ scheint der normale Ca-Gehalt das Optimum darzustellen, während H a n d o v s k i /15/ 0,02 % CaCl_2 als ein Pessimum für die Digitaliswirkung ansieht. I s s e k u t z /19/ nimmt an, daß eine Erhöhung des Ca die positiv inotrope und negativ chronotrope Strophantinwirkung verstärkt.

Zur Begründung der Methode, das Froschherz gegen verschiedene Überlastungsdrucke arbeiten zu lassen, kann man die Vermutung von N e u r o t h und W e z l e r /31/ anführen, daß der Stoffaustausch der Zellen (besonders beim Froschherz ohne eigene arterielle Versorgung) bei einem bestimmten Druck auch ein optimaler ist.

IV. Methodik

=====

In den Monaten März bis November 1961 wurde an über 80 isolierten Froschherzen (fast ausschließlich weiblicher Esculenten) die Wirkung von Segontin ^{x)} untersucht. Die

x) Versuchsmengen wurden freundlicherweise von den Farbwerken Hoechst AG. überlassen.

Herzen, deren Feuchtgewichte zwischen 40 und 120 mg schwankten, schlugen spontan und wurden unter fast isotonischen Bedingungen nach der von W e z l e r - N e u r o t h /31/ publizierten Methodik, bei der die besonders erwünschten Messungen der enddiastolischen Füllung und des systolischen Restvolumens fortlaufend und einwandfrei durchzuführen sind, untersucht. Diese Methode soll eine bessere Annäherung an physiologische Verhältnisse gewährleisten als andere Abwandlungen des schon von O. F r a n k angewendeten Verfahrens, besonders bezüglich der Einstellung eines der natürlichen Belastung entsprechenden arteriellen Druckes und hinsichtlich des äußeren Milieus.

Als Nährlösung wurde Tyrode-Lösung verwendet, die wie folgt zusammengesetzt war: 0,6 % NaCl, 0,02 % CaCl_2 , 0,02 % KCl, 0,01 % MgCl_2 , 0,005 % NaH_2PO_4 , 0,1 % NaHCO_3 , 0,1 % Glucose. Vor Versuchsbeginn wurde die Tyrode noch mit Sauerstoff durchperlt.

Bei der Präparation des Herzens werden alle zu- und abführenden Blutgefäße außer der linken Aorta abgebunden; in diese wird eine Glaskanüle eingebunden, deren Spitze eine lichte Öffnung von ca. 1 mm aufweist. Die Kanüle wird dabei unter Durchstoßung der Aortenklappen bis in die Herzkammer eingeführt, in die sie dann etwa 1 - 2 mm hineinragt. Ein zu tiefer oder zu hoher Sitz der Kanülen- spitze führt zu Unregelmäßigkeiten in der Schlagfolge und kann korrigiert werden. Danach wird um die Vorhöfe ein schon von O. F r a n k vorgeschlagener "Verband" gelegt, um bei hohen Drucken bis zu 50 cm H_2O das frühzeitige Undichtwerden der Atrioventricularklappen, das schon bei relativ niedrigen Drucken - bei 20 bis 40 cm H_2O arteriellem Druck oder 0 bis 20 cm H_2O venösem Druck - eintritt, zu verhindern. Es wird dazu ein

1/2 bis 1 cm breiter Leukoplaststreifen benutzt, der ganz locker um die schwach gefüllten Vorhöfe gelegt wird (ein klein wenig muß er auch die Kammerbasis umschließen, da sonst evtl. die Vorhöfe sich am unteren Rand des Streifens, d. h. an der Vorhof-Kammergrenze hervorschieben können).

Ohne einen solchen "Verband" tritt bei hohen Drucken nach Insuffizienz der Herzklappen eine pralle Füllung der Vorhöfe ein, wodurch die Volummessung, die sich möglichst auf die Herzkammer allein beschränken soll, sehr verfälscht würde.

Zu erwähnen ist jedoch, daß durch die partielle Umschnürung die Stärke der funktionellen Beeinflussung der Kammer von den Vorhofscentren her modifiziert, die Erregungsbildung und Erregungsleitung aber nicht beeinträchtigt wird (Wezler /48/). Der Einfluß einer etwa andersartigen leichten Umschnürung an der Vorhof-Kammergrenze mittels eines Perlonfadens auf die Gleichgewichtskurven des Herzens ist bei Neuroth - Schmitt /30/, Neuroth - Schmitt und Wezler /32/ sowie bei Neuroth, Wezler und Sieglitz /33/ beschrieben. Als weiterer Einfluß der Umschnürung ist zu erwähnen, daß bestimmte Pharmaka bei Herzen mit leichter Umschnürung stärker wirken als bei Herzen ohne Umschnürung (Neuroth - Schmitt und Wezler /32/). Diese Tatsachen zeigen, welch großen Einfluß die Versuchsbedingungen auf die Gleichgewichtskurven haben. Durch die Umschnürung will man ferner erreichen, daß der zu untersuchende Stoff nur an den Herzmuskel gelangt und nicht in den Vorhof, was nur dann geschieht, wenn die A.-V.-Klappen undicht werden.

a) Apparatur

Zur Volumregistrierung wurde die von N e u r o t h und W e z l e r /31/ beschriebene und in Abb. 1 gezeigte Apparatur benutzt, d. h. als Aufnahmegefäß für das Herz dient ein etwa 40 cm^3 fassender Glaszylinder, der mit Tyrode gefüllt ist. Er trägt seitlich einen Ansatz für die mit einer $0,03\text{ mm}$ dicken Gummimembran bespannte Registrierkapsel sowie zwei weitere Ansätze mit eingeschliffenen, dicht schließenden Glashähnen, die zur Entleerung des Inhalts sowie zum Druckausgleich bei 0-Stellung (der seitliche, schräg gerichtete Ansatz) dienen. Die Gummimembran ermöglicht die isotonischen Exkursionen des Herzens. Die Volumregistrierung geschieht durch ein auf der Membran festgeklebtes Spiegelchen, das einen auffallenden Lichtstrahl auf einen mit konstanter Geschwindigkeit laufenden Filmstreifen in einen Kymographen reflektiert. In demselben wird auch gleichzeitig das Ekg registriert. Das Ekg wird direkt unipolar von der Herzbasis und Herzspitze mittels zweier Silberplatinelektroden, die durch einen Gummistopfen hindurch seitlich in den Glaszylinder eingeführt sind, abgeleitet. Die Potentiale werden über bei W e z l e r und S t a u c h /49/ und S t a u c h /41/ näher beschriebene Verstärker auf ein Spiegelgalvanometer übertragen und wie bereits erwähnt, zusammen mit der Volumkurve registriert. Das Ekg konnte auch direkt in einem Kathodenstrahloszillographen beobachtet werden.

Die Herzkanüle wird am oberen Ende des Glaszylinders eingeführt; an sie wird ein fast 50 cm langes Glasrohr mit einer lichten Weite von 3 mm mittels eines Stückchens Gummischlauch angeschlossen. Die Tyrode wird von oben her in das Glasrohr eingespritzt; so lassen sich rasch und

genau beliebige Druckhöhen von 0 - 50 cm H₂O einstellen. An der Glasröhre ist unten ein Ansatz mit Hahn, um den Druck wieder senken zu können, d. h. um die Untersuchungsflüssigkeit ablassen zu können.

b) Versuchsablauf

Das an der Kanüle befestigte Herz wird in den mit Tyrode gefüllten Glaszylinder gebracht. Nach Entleeren des Kanüleninhalts wird bei Druck = 0 cm H₂O der Lichtstrahl der Volumen-Registrierkapsel mit einem weiteren Lichtstrahl, der während des Versuches als O-Linie mit aufgezeichnet wird, auf dem Film in Übereinstimmung gebracht, indem am seitlichen Ansatz des Glaszylinders entweder eine kleine Menge Tyrode abgesaugt oder eingespritzt wird. Der O-Linien-Lichtstrahl dient gleichzeitig als Zeitmaßstab, da er von einem Zeitschreiberuhrwerk in Abständen von 1/5 sec unterbrochen wird.

Dann beginnt der erste sog. "Dehnungscyclus" mit Tyrode. Ein solcher umfaßt die Druckstufen 5, 10, 20, 30, 40 und 50 cm H₂O in aufsteigender und anschließend in absteigender Reihenfolge. Diese Drucke wirken als Folge der Durchstoßung der A.-V.-Klappen während der Systole als arterieller Belastungsdruck und während der Diastole als Füllungsdruck derselben Höhe. Bei jeder einzelnen der Druckhöhen, die schnell und möglichst in gleichen Zeitabständen hintereinander durch Einfüllen bzw. Ablassen von Tyrode eingestellt werden, werden jeweils 4 Kontraktionen des Herzens auf dem Film registriert. Ist nach Beendigung eines Dehnungscyclus wieder der Druck gleich Null, dann kann man auch erkennen, ob und um wieviel das Herz undicht gewesen ist, d. h. ob Flüssigkeit durch das Herz hindurch in den Glaszylinder eingedrungen ist; die Fehlergröße läßt sich als Differenz zwischen dem jetzt noch angezeigten

Volumen und der O-Linie genau ablesen. (Betrag dieses Volumen mehr als 30 mm^3 , dann wurde dieser Versuch bei der Auswertung der Ergebnisse nicht berücksichtigt.) Nach diesem ersten Cyclus folgt, beginnend wieder mit der Einstellung der O-Linie, ein zweiter Cyclus mit derselben, vorher benützten Tyrode. Diese beiden Cyclen, genannt Tyrode Ia₁ und Tyrode Ia₂, dienen als Kontrollwerte. ("I" = erste Tyrode-Füllung im Außengefäß, "a" = erste Tyrode-Füllung in der Herzkanüle, "1" = erster Dehnungscyclus.) Anschließend folgen mehrere Cyclen, bei denen der Tyrode in der Herzkanüle Segontin zugesetzt wird. Ein vollständiger Versuch besteht also aus einer Reihe von (meistens 7) Dehnungscyclus am gleichen Herzen; es erfolgen demnach in einem Versuch $7 \times 11 = 77$ Registrierungen von je 4 Kontraktionen des Herzens.

Es ist wichtig zu erwähnen, daß während des ganzen Versuches immer wieder dieselbe Tyrode in die Herzkanüle eingefüllt wird. Von dieser Tyrodenmenge, die anfangs 18 cm^3 betrug (etwa 11 cm^3 werden bis zum Erreichen der Druckhöhe von $50 \text{ cm H}_2\text{O}$ benötigt), gingen von jedem Dehnungscyclus zum anderen 1 cm^3 beim Umfüllen verloren (nach 7 Cyclen verblieben also noch 12 cm^3). Segontin wird in vorher berechneten Mengen der Tyrode zugesetzt, und zwar wird die Segontin-Konzentration hintereinander von Cyclus zu Cyclus erhöht, z. B. in der Reihenfolge 1 : 500 000, 1 : 250 000, 1 : 125 000. (Für alle Versuche wurde das gut wasserlösliche Segontin-Glukonat verwendet, von dem eine Stammlösung 1 : 4000 hergestellt wurde.) Die Tyrode im äußeren Glaszylinder wird während des Versuches ebenfalls nicht ausgetauscht.

Nach dem letzten Segontin-Cyclus wird das Herz wiederholt mit frischer Tyrode ausgewaschen, die Tyrode im Außengefäß erneuert (Tyrode II) und dann nach etwa 15 min ein weiterer Dehnungscyclus mit frischer Tyrode durchgeführt.

Ein einzelner Dehnungscyclus mit steigenden und fallenden Drucken in 10 Stufen dauerte je nach Höhe der Herzfrequenz 4 - 6 min, wovon für das Umfüllen der Tyrode und das Beifügen von Segontin zu der aus der Herzkanüle entleerten Flüssigkeit 1 - 2 min benötigt wurden. Die Gesamtdauer eines Versuches mit 7 Dehnungscyclen betrug im Durchschnitt etwa 35 min, eine relativ kurze Zeit, während der ein isoliertes Forschherz in Tyrodelösung in der Regel noch keine Anzeichen von Hypodynamie erkennen läßt.

Die Auswertung konnte an den photokymographisch registrierten Originalkurven nach Abschluß des Versuchs vorgenommen und jederzeit nachträglich kontrolliert werden. Abb. 2 zeigt als Beispiel Originalkurven des Herzens von Versuch 38 unter Tyrode und verschiedenen Segontin-Konzentrationen. Zur Umrechnung der Kurven-mm in mm^3 mußte eine Eichung des volumregistrierenden Systems vorgenommen und eine Eichtablette angefertigt werden. Für den 50 cm betragenden Abstand des Spiegels zum Film betrug die Registriergenauigkeit $0,5 \text{ mm} = 4 \text{ mm}^3$.

Bei der Auswertung der Film-Volumkurven konnten folgende physiologische Größen des Herzens unter Füllung mit Tyrode bzw. die Änderungen dieser Größen unter der Wirkung des Segontins gemessen und beurteilt werden:

1. die enddiastolische Füllung V_A (= Anfangsfüllung = isotonisches Minimum) als Maß des sog. "Herztonus"
2. die endsystolische Füllung V_R (= systolisches Restvolumen = isotonisches Maximum)
3. das Schlagvolumen V_S (Differenz $V_A - V_R$) als Maß der Herzkraft unter natürlichen isotonischen bzw. auxotonischen Bedingungen
4. die Form der Kontraktionskurve.

Auf Ekg konnten gemessen werden: Die Schlagfrequenz, die PQ-Zeit als Ausdruck der Überleitung von Vorhof auf Kammer, der QRS-Komplex als Ausdruck der Erregungsausbreitung in der Herzkammer und die QT-Zeit als Maß für die Erregungsdauer der Kammer.

Als Vergleichswerte für die Segontin-Wirkung wurden bei allen Versuchen die beim 2. Dehnungscyclus unter Tyrode (= Ia₂) gemessenen Werte herangezogen. Es wurde der 2. und nicht der 1. Dehnungscyclus mit Tyrode als Vergleichswert gewählt, weil bei fast allen Versuchen nicht unbedeutende Veränderungen der Frequenz und des Schlagvolumens beim 2. Dehnungscyclus gegenüber dem 1. beobachtet wurden. Bei weiteren Dehnungscyclen (mehr als 2) mit Tyrode in sog. "Leerversuchen", über die an anderer Stelle berichtet wird, veränderten sich diese Größen nicht mehr wesentlich; es war also eine Anpassung an die Versuchsbedingungen erfolgt. Neuroth - Schmitt /30/, Neuroth - Schmitt und Wezler /32/ haben diese Veränderungen von V_A , V_R , V_S und der Frequenz bei der 2. Belastung gegenüber der 1. qualitativ und quantitativ genauer untersucht. Im Gegensatz zu ihnen, bei etwas andersartiger

Methodik erhaltenen Ergebnissen, stehen die bei den Versuchen für diese Arbeit gemachten Beobachtungen, daß sich meistens die Frequenz und das Schlagvolumen bei der 2. Belastung erhöhten. Erhöhte sich die Frequenz gar um $1/4$ oder $1/3$, dann erreichte das V_S beim 2. Cyclus freilich nicht mehr den Wert vom 1. Cyclus.

Zu dem Verfahren, verschiedene Konzentrationen eines Pharmakons am gleichen Froschherzen hintereinander zu prüfen, im Gegensatz zur Prüfung jeweils nur einer Konzentration an einem Herzen, stellte W e z l e r /47/ fest, daß sich "1. viel deutlicher die charakteristischen Unterschiede der Wirkung verschiedener Dosen erkennen ließ, 2. sicherer der Einfluß des Myokardzustandes auf diese Wirkungsunterschiede beurteilen und 3. weitere Einzelheiten, z. B. bezüglich der Lage des Wirkungsoptimums in Abhängigkeit von Anfangsfüllung und arteriellem Belastungsdruck oder hinsichtlich der Reversibilität höchster Dosen eindeutig hervortreten ließ".

V. Ergebnisse

=====

a) Vorversuche mit hohen Segontin-Konzentrationen

Bei den ersten Versuchen im März und April 1961 an Temporariern wurden Segontin-Konzentrationen von 1 : 80 000 und stärker (1 : 40 000, 1 : 20 000) untersucht. Dieser Konzentrationsbereich hatte bei gleichartigen Versuchen mit einem anderen Koronarkreislaufmittel (W e z l e r /47/) eine optimal positiv und anschließend negativ inotrope Wirkung auf das Froschherz. Diese Konzentrationen hatten jedoch bei den Versuchen mit Segontin sofort eine starke Verminderung des Schlagvolumens und der Frequenz zur Folge; zuletzt pulsierten nur noch die Vorhöfe, während die Kammer still stand.

Auch als die Konzentration auf 1 : 200 000, 1 : 300 000 und dann auf 1 : 500 000 erniedrigt wurde, sahen die Ergebnisse qualitativ genau so aus. Diese Dosen wurden immer an mehreren Herzen untersucht. Da die Ergebnisse aber von Herz zu Herz sich quantitativ deutlich unterschieden, und da bei der geringen Versuchszahl kein Mittelwert berechnet werden konnte, sind in Tabelle 1 die Versuche einzeln aufgeführt. Es ist das Minutenvolumen unter Segontin in % gegenüber demselben unter Tyrode Ia₂ berechnet worden, und zwar für jeweils die gleiche Druckhöhe von 30 cm H₂O. Es wurde das Minutenvolumen dargestellt, weil sich Schlagvolumen und Frequenz gleichzeitig verminderten und weil ein Vergleich bezüglich des Schlagvolumens eigentlich nur bei kaum veränderter Frequenz möglich bzw. reell ist. Der Druck von 30 cm H₂O entspricht etwa dem physiologischen Druck (20 - 30 cm H₂O), bei dem das Froschherz nach **N e u r o t h** und **W e z l e r** /31/ sein optimales Schlagvolumen auswirft.

Die Segontin-Konzentration 1 : 500 000 würde der therapeutischen Dosis beim Menschen entsprechen (eine 5 ml-Ampulle mit 10 mg Segontin i. v.).

Vers.- Nr.	Segontin-Konzentration						
	1 : 500 000	1 : 400 000	1 : 300 000	1 : 200 000	1 : 160 000	1 : 120 000	1 : 80 000
V 2					41	3	1
V 3					44	10	0
V 9					50	12	1
V 10					60	17	5
V 7				84	66	30	6
V 8				86	34	15	9
V 11				76	58	36	19
V 13				50	31	19	8
V 14				85	41		
V 15				46	14	6	
V 16				51	18		
V 17				72	24	7	5
V 19				94	56	35	20
V 20				92	50	28	20
V 21				73	20	4	
V 29				82	48	26	14
V 23			89	61	35	14	8
V 24			64	23	5		
V 25			94	52		9	4
V 28			112	82	43	32	9
V 22	105	93	77	48	22	14	
V 26	101	46	28	18	11	7	
V 27	104	63	48	34	24	17	

Tabelle 1: Minutenvolumen unter verschiedenen Segontin-konzentrationen bei $P_A = 30 \text{ cm H}_2\text{O}$ in % gegenüber Tyrode Ia_2 (= 100 %)

In Tabelle 1 fällt auf, daß bei verhältnismäßig gering-gradigen Konzentrationserhöhungen (innerhalb der nächsten 5 min also) eine beträchtliche, bis zu 50 % betragende Abnahme des Minutenvolumens eintreten kann (kumulative Wirkung?). Auf welche Weise die vereinzelt geringen Erhöhungen des V_{Min} bei niedrigen Dosen zustande kommen, soll durch getrennte Auswertung des Schlagvolumens und der Frequenz in den betreffenden Versuchen geklärt werden (Tabelle 2).

	Segontin	V_S	Frequenz
V 28	1 : 300 000	105	106
V 22	1 : 500 000	104	102
V 26	1 : 500 000	82	122
V 27	1 : 500 000	81	129

Tabelle 2: Schlagvolumen und Frequenz unter Segontin
in % gegenüber Tyrode Ia_2 (= 100 %) bei
 $P_A = 30 \text{ cm H}_2\text{O}$

Man kann aus Tab. 2 schließen, daß an der Zunahme des V_{Min} in den betreffenden Versuchen eine gegenüber Tyrode Ia_2 erhöhte Frequenz mehr oder weniger beteiligt war. Der ganze Befund in diesen 4 Versuchen spricht dafür, daß bei diesen Segontin-Konzentrationen noch keine Wirkung eingetreten war, die auf das Segontin zurückzuführen wäre. In einem späteren Kapitel dieser Arbeit wird gezeigt werden, daß sich unter mehrmaliger Belastung des Herzens mit Tyrode ohne Segontin eine geringe Abnahme des Schlagvolumens und auch manchmal eine geringe Erhöhung der Frequenz einstellen kann und somit das Minutenvolumen im Durchschnitt nur minimal im Laufe mehrerer Dehnungszyklen abnimmt. Zu den übrigen Versuchen in Tab. 1 ist zu bemerken, daß hierbei in keinem Fall unter Segontin eine Frequenzbeschleunigung eintrat. Die besonders starke Abnahme des Minutenvolumens in den Versuchen Nr. 2, 3 und 9 wird außer durch die hier besonders starke Segontin-Konzentration auch dadurch bedingt sein, daß die Tyrode in V 2 und V 3 keine Glucose enthielt und ebenso wie in V 9 nicht mit Sauerstoff gesättigt war. (Das isolierte Herz verbraucht nämlich bei überphysiologischen Drucken und besonders bei O_2 -Mangel

die in der Nährlösung enthaltene Dextrose. Fehlt diese, dann tritt eben umso schneller eine Schädigung des Herzens, d. h. Hypodynamis ein.)

Die unter Segontin eingetretenen Veränderungen waren nach wiederholtem Auswaschen der Herzen mit frischer Tyrode (etwa 5 mal innerhalb 15 min) nicht reversibel. Zum Beispiel betrug in V 21 das V_{Min} unter Segontin 1 : 120 000 nur noch 4,4 % gegenüber dem unter Tyrode Ia₂, danach unter frischer Tyrode II aber ebenfalls nur 5 % gegenüber demselben Vergleichswert. Für V 27 lauten die Verhältnisse für V_{Min} : 17 % unter Segontin 1 : 120 000 und nur 8 % unter Tyrode II (es trat hier sogar eine weitere Abnahme des Minutenvolumens ein).

Ein Beispiel dafür, wie sich die mehrmalige Belastung des Herzens mit derselben Segontin-Konzentration auswirkt, ist in V 18 gegeben: Die Dosis 1 : 200 000, erstmals gegeben, bewirkte eine Abnahme des Minutenvolumens gegenüber dem Tyrode-Vergleichswert auf 51 %. Bei der nächsten Belastungsreihe wurde dieselbe Dosis in frischer Tyrode gegeben, und trotzdem erreichte das Minutenvolumen nur noch 6 % des Ausgangswertes. Unter Tyrode II war auch diesmal bei einem Wert von 8,5 % gegenüber Tyrode I = 100 % die Segontin-Wirkung irreversibel.

Bei allen hier untersuchten Konzentrationen, die offenbar die Hubhöhe des isolierten Froschherzens schon stark verminderten, scheint die Dauer der Segontin-Einwirkung eine Rolle zu spielen. Bei einem Vergleich der Wirkung der Segontin-Konzentration 1 : 200 000 von einem Versuch, in dem vorher die Konzentrationen 1 : 500 000, 1 : 400 000 und 1 : 300 000 auf das Herz eingewirkt hatten, mit einem Versuch, in dem dieselbe Konzentration 1 : 200 000 gleich

zu Beginn gegeben wurde, bemerkt man deutlich bei dem Herz mit einer längeren "Vorgeschichte" unter Segontin eine stärkere Verminderung des Minutenvolumens (Tab. 1).

In allen hier geschilderten Versuchen traten früher oder später A.-V.-Überleitungsstörungen auf, die sich als 2 : 1, 3 : 2 oder 3 : 1-Block ausdrückten.

Die Ergebnisse der ersten Segontin-Versuche ließen vermuten, daß die Dosis immer noch zu stark gewählt war und auf den Froschherzmuskel bereits depressiv wirkte.

Zu bemerken ist noch, daß bei allen erwähnten Versuchen der CaCl_2 -Gehalt der Tyrode 0,02 % betrug.

b) Hauptversuche

In allen weiteren Versuchen (Nr. 30 bis 74) ab Monat Juni wurden deshalb noch geringere Segontin-Konzentrationen untersucht; gewählt wurde die Reihenfolge 1 : 2×10^6 , 1 : 1×10^6 , 1 : 5×10^5 , 1 : $2,5 \times 10^5$, 1 : $1,25 \times 10^5$ und gelegentlich 1 : $6,25 \times 10^4$.

Vorwegnehmend kann hier schon gesagt werden, daß bei den Konzentrationen 1 : 2×10^6 und 1 : 1×10^6 noch keine deutliche Änderung der Herzdynamik eintrat.

Bei Konzentrationen derselben Größenordnung liegt auch für Digitalis der Grenzwert am isolierten Froschherzen. S t r a u b /43/ bestimmte ihn für Esculenten mit 1 : 750 000, G r o s s /13/ mit 1 : 4×10^6 . Sommerfrösche seien für Digitalis empfindlicher. Nach G r o s s /13/ hängt der pharmakodynamische Grenzwert des Strophantins (= die Konzentration, in der keine toxische Wirkung mehr auftritt) vom Erschöpfungszustand

des Herzens ab; Temporarier seien empfindlicher als Esculenten.

Die Segontin-Konzentration $1 : 2 \times 10^6$ liegt schon 4-fach niedriger als die therapeutische Dosis beim Menschen.

Die Versuche, über die anschließend zusammenfassend und gelegentlich in Einzeldarstellung berichtet wird, verliefen alle methodisch völlig gleichartig und unterschieden sich nur durch den CaCl_2 -Gehalt der Tyrode, der in 14 Versuchen 0,01 % (Nr. 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 60, 64, 66, 68, 69, 70 und 71), in 15 Versuchen 0,02 % (Nr. 30, 31, 34, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43 und 63), in 14 Versuchen 0,03 % (Nr. 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 65, 67, 72, 73) und 0,04 % (V-Nr. 63 und 74) betrug. Die Feuchtgewichte der Herzen betrugen durchschnittlich bei den Versuchen mit

- a) 0,01 % CaCl_2 = 67 mg
- b) 0,02 % CaCl_2 = 72 mg
- c) 0,03 % CaCl_2 = 70 mg
- d) 0,04 % CaCl_2 = beide Herzen 90 mg

waren also ziemlich gleichmäßig.

Die Herzen stammten ausschließlich von *Ran. esculentae*, und hier überwogen die weiblichen Tiere bei weitem über die männlichen (nur 3 Tiere).

Da die Versuche von Juni bis August durchgeführt wurden, wäre nach De Boer /1/ nicht ein CaCl_2 -Gehalt von 0,02 %, sondern ein solcher von 0,03 % (bei einem KCl-Gehalt 0,005 %) in der Tyrode als normal zu bezeichnen. De Boer gibt für Tyrode im Sommer einen anderen CaCl_2 - und KCl-Gehalt an als im Winter; die

Frösche sollen im Herbst Calcium in ihren Kalksäckchen speichern und es im Frühjahr wieder an das Blut abgeben.

Bevor im einzelnen auf die Ergebnisse eingegangen wird, sei einleitend und als Übergang zwischen Vor- und Hauptversuchen der Versuch Nr. 30 in Abb. 3 dargestellt. Diese Abbildung zeigt das Schlagvolumen in Abhängigkeit vom Überlastungsdruck unter Tyrode und unter verschiedenen Segontin-Konzentrationen; an die ersten zwei Tyrode-Dehnungszyklen schloß sich hier ein Cyclus mit Segontin 1 : 500 000 an, dem ein weiterer Tyrodecyclus mit frischer Tyrode (= Ib) folgte. Darauf wurden die oben erwähnten Segontin-Konzentrationen 1 : 2×10^6 usw. geprüft. Tyrode Ib hatte keine Verbesserung des auf Segontin verminderten Schlagvolumens zur Folge, und bei den folgenden schwächeren Segontin-Dosen nahm das V_S noch weiter ab.

1. Die enddiastolische Füllung V_A des Herzens unter der Wirkung von Segontin

Unter der Einwirkung verschiedener Konzentrationen in aufeinanderfolgenden Dehnungszyklen am gleichen Herzen veränderte sich, vorausgesetzt bei gleichen Füllungsdrucken, die Anfangsfüllung V_A im allgemeinen nur wenig. Diese geringen Änderungen waren aber je nach Höhe des Druckes verschieden stark ausgeprägt. In den Abb. 4 und 5 wird dieses Ergebnis von zwei einzelnen Versuchen dargestellt. Die Kurven der isotonischen Minima - nach O. Frank /10/ wird die Verbindungslinie der enddiastolischen Volumina im Druck-Volum-Diagramm als die Kurve der isotonischen Minima bezeichnet - liegen in Abb. 4 und 5 dicht nebeneinander. Bei niedrigen Drucken verschieben sich die isoton. Min. nach rechts, bei höheren Drucken unter stärkeren Segontin-Konzentrationen ganz gering nach links.

Abb. 6 zeigt, in Mittelwerten von je 10 - 14 Versuchen mit verschiedenem CaCl_2 -Gehalt der Tyrode, die prozentuale Änderung des V_A unter Segontin-Einwirkung in Abhängigkeit vom Füllungsdruck. Die Unterteilung in die 3 Druckhöhen 10, 30 und 50 cm H_2O wurde deshalb getroffen, weil sich bei allen Versuchen herausstellte, daß die Ergebnisse je nach Druckhöhe sich deutlich quantitativ, zum Teil auch qualitativ, unterschieden. Der unterschiedliche CaCl_2 -Gehalt erwies sich ohne Einfluß auf die Änderung des V_A unter Segontin. Insgesamt war V_A bei allen Konzentrationen von Segontin in jedem Druckbereich gegenüber dem Tyrode-Kontrollwert leicht vergrößert. V_A wurde fortlaufend mit der Erhöhung der Segontin-Konzentration bis zu $1 : 2,5 \times 10^5$ größer und verringerte sich bei der stärksten Konzentration von $1 : 1,25 \times 10^5$ wieder etwas. Dieses Verhalten war aber nur bei niederen Drucken deutlich zu erkennen, während bei den übrigen Drucken V_A nur minimal zunahm oder bei allen Konzentrationen gleich blieb.

Bei der Auswertung der Änderungen der Anfangsfüllung konnten nur Versuche berücksichtigt werden, bei denen das Herz während aller Dehnungszyklen gleichmäßig dicht bzw. geringgradig undicht blieb. Denn ein undicht gewordenes Herz hätte Tyrode in das Außengefäß einströmen lassen und somit die Volummessung verfälscht, d. h. V_A wäre zu groß registriert worden.

Zu bedenken ist, ob die Zunahme der Anfangsfüllung bei niederen Drucken (5 und 10 cm H_2O) nicht allein methodisch bedingt war; man könnte annehmen, daß die in Abständen von 5 Minuten sich wiederholenden Vorgänge der Füllung und des Entleerens des Herzens sich als Reiz erweisen und die Dehnbarkeit der Herzkammer bei niederen Drucken von Mal zu Mal vergrößern. Bei höheren Drucken könnte

diese Zunahme der Dehnbarkeit (anders ausgedrückt: Abnahme des Tonus) der Herzkammermuskulatur durch einen entgegengerichteten Effekt von Segontin (also Tonuszunahme) überlagert sein.

Denn, in sog. Leerversuchen (auf die an anderer Stelle noch zurückgekommen wird), die aus 7 Dehnungscyclen mit Tyrode bestanden - also derselben Anzahl Cyclen wie bei Segontin-Versuchen - ergab sich in den Cyclen Nr. 3 bis 7 eine Zunahme des V_A gegenüber dem 2. Cyclus, der auch bei Versuchen mit Segontin als Vergleichswert herangezogen wurde. Jedoch nahm in den Leerversuchen das V_A auch bei höheren Drucken prozentual im selben Umfang zu wie bei niedrigen. Auch war bei den Leerversuchen die Zunahme des V_A bei niedrigen Füllungsdrucken nicht so stark wie unter Segontin. In Tab. 3 sind die Ergebnisse von 7 bei **W e z l e r** /47/ erwähnten Leerversuchen aufgeführt.

	3.	4.	5.	6.	7.
	Tyrode-Dehnungscyclus				
$P_A = 10 \text{ cm H}_2\text{O}$	+ 4	+ 11	+ 14	+ 15	+ 15
$P_A = 30 \text{ cm H}_2\text{O}$	+ 6	+ 10	+ 14	+ 17	+ 16
$P_A = 50 \text{ cm H}_2\text{O}$	+ 2	+ 6	+ 7	+ 9	+ 8

Tabelle 3: ΔV_A % bei mehrmaliger Belastung mit Tyrode gegenüber der 2. Belastung; Mittelwerte aus 7 Leerversuchen.

Auch der Einfluß der Frequenz auf die Füllung des Herzens in Diastole, d. h. auf V_A ist zu berücksichtigen. Bei den eben erwähnten Leerversuchen nahm die Frequenz stetig ab; teilweise kann also auch dadurch die Vergrößerung des V_A bedingt gewesen sein.

Werden die in Segontin-Versuchen gefundenen Werte des V_A

um die in Tab. 3 angegebenen Werte korrigiert, so beträgt die Zunahme des V_A unter der Segontin-Dosis 1 : $2,5 \times 10^5$ bei $P_A = 10 \text{ cm H}_2\text{O}$ immer noch bis zu 25 %. Für $P_A = 30$ und $50 \text{ cm H}_2\text{O}$ läßt sich dann keine klare Aussage über die Veränderungen des V_A unter Segontin treffen. Man kann wohl eher sagen, daß das V_A unverändert bleibt oder gar etwas verringert wird, auf keinen Fall aber zunimmt.

Abb. 7 zeigt nochmals die Zunahme der Anfangsvolumina bei $P_A = 10 \text{ cm H}_2\text{O}$ in Abhängigkeit von der Segontin-Konzentration und macht das Fehlen eines Einflusses verschiedener CaCl_2 -Konz. deutlich. Bei den Drucken 30 oder $50 \text{ cm H}_2\text{O}$ liegen die 3 Kurven noch dichter zusammen (Abb. 8). Unter höheren Drucken konnte eine V_A -Zunahme nur dann beobachtet werden, wenn sich im Laufe der mehrmaligen Dehnungszyklen der Vorhof-Verband verschieben konnte und sich nun nicht mehr umhüllte Teile des Vorhofes stark ausdehnten und füllten. In diesem Zusammenhang soll nochmals erwähnt werden, daß bei der Volumregistrierung immer das Volumen von Herzkammer und Vorhöfen gemeinsam registriert wurde. Bei idealer Umhüllung der Vorhöfe war deren Volumen auch bei hohen Drucken unmerklich klein.

Versuche, bei denen also der Leukoplaststreifen um die Vorhöfe durch die Herzbewegungen verrutschte, konnten nicht ausgewertet werden.

Die bei starken Segontin-Konz. und bei Drucken über $20 \text{ cm H}_2\text{O}$ auftretende Tendenz einer Tonuszunahme würde auch mit der in den Vorversuchen bei noch stärkeren Konzentrationen oftmals beobachteten teilweisen Kontraktur der Kammer übereinstimmen. In jenen Versuchen zeigte sich nach Versuchsende, d. h. nachdem die Herzkammer zum Stillstand gekommen war, die rechte Kammerhälfte, in die die

Herzkanüle eingeführt war, kontrahiert und rötlich gefärbt, während die linke Hälfte schlaff und von normaler, heller Farbe war.

2. Das Schlagvolumen V_S unter der Wirkung von Segontin

Bei der Prüfung von Segontin unter Belastungsdrucken, die nicht nur weit unterhalb, sondern gleichermaßen auch weit oberhalb des physiologischen arteriellen Druckes des Froschherzens liegen, ergab sich ein markanter quantitativer Wirkungsunterschied in Abhängigkeit vom Druck. Daraus ist zu erkennen, wie wichtig es ist, bei der Untersuchung von Pharmaka das isolierte Froschherz auch gegen physiologische Drucke arbeiten zu lassen. Dies geschieht bei der Methode nach Neuroth und Wezler; sie hat gegenüber anderen Untersuchungsmethoden am Froschherzen (z. B. Straub'sche Kanüle), bei denen das Froschherz nur gegen einen unterphysiologischen Druck von 2 bis 12 cm H_2O arbeitet, den Vorteil, daß bei ihr die Wirkungen höherer Drucke nicht übersehen werden.

In Abb. 9 ist einmal zu erkennen, daß das optimale V_S unter Tyrode bei einem P_A von 30 cm H_2O gefördert wurde, zum anderen, daß Segontin je nach Druckhöhe verschieden wirkte. Bei $P_A = 50$ cm H_2O kam es schon unter der schwächsten Konzentration von $1 : 2 \times 10^6$ zur Abnahme von V_S , dagegen war im Druckbereich von 20 - 40 cm H_2O noch keine Änderung gegenüber Tyrode Ia_2 eingetreten, und bei den Drucken von 5 und 10 cm H_2O wurde eine Zunahme des Schlagvolumens verzeichnet, welche bei stärkeren Segontin-Konz. noch deutlicher wurde. Eine einwandfreie Abnahme des V_S ist bei diesem Versuch unter der Konzentration von $1 : 2,5 \times 10^5$ eingetreten. Jedoch lag bei Drucken von weniger als 20 cm H_2O das V_S erst bei der höheren Konzentration $1 : 1,25 \times 10^5$ unter dem mit Tyrode Ia_2 erreichten Wert.

Es gab aber auch Versuche, bei denen eine deutliche Wirkung, d. h. Abnahme des V_S schon bei der Konzentration 1 : 500 000 zu beobachten war (Abb. 10); bei 1 : 2×10^6 und 1 : 1×10^6 blieb das V_S entweder unverändert, oder es nahm nur um so viel ab, wie es auch bei mehrmaliger Belastung mit Tyrode ohne Segontin abnehmen würde.

Unter höheren Drucken als 10 cm H_2O trat eine V_S -Zunahme auch bei der schwächsten Konzentration, d. h. 1 : 2×10^6 nur äußerst selten und in geringem Maße ein. Wenn überhaupt eine deutliche Wirkung unter höheren Drucken auftrat, dann war es eine depressive.

Da also, wie gezeigt, die V_S -Abnahme relativ umso größer war, je höher der Druck war, verschob sich das Optimum des V_S unter Segontin zu niedrigeren Drucken von 10 oder gar nur 5 cm H_2O hin, während es ursprünglich unter Tyrode bei einem P_A von 20 oder 30 cm H_2O ausgeworfen wurde. Zum Beispiel liegt in Versuch 52 in Abb. 10 das V_S -Optimum unter Tyrode bei einem Druck von 40 cm H_2O und beträgt 233 mm^3 , während es unter Segontin 1 : $2,5 \times 10^5$ bei 5 cm Druck liegt und noch 116 mm^3 erreicht.

In Abb. 11 sind, unterteilt nach verschiedenem $CaCl_2$ -Gehalt, die prozentualen Veränderungen des V_S gegenüber Tyrode Ia₂ für die Drücke 10, 30 und 50 cm H_2O anhand von arithmetischen Mittelwerten aus allen Versuchen dargestellt. Wie der $CaCl_2$ -Gehalt der Tyrode sich auswirkte, sieht man deutlicher in Abb. 12; je geringer dieser war, umso stärker nahm unter Segontin das Schlagvolumen ab, bzw. je höher der $CaCl_2$ -Gehalt, desto weniger stark war die V_S -Abnahme. Bei den Versuchen mit 0,01 % $CaCl_2$ fallen 4 Versuche (Nr. 68 - 71), die als letzte dieser Serie im August gemacht worden waren, quantitativ aus der Reihe. Sie sind

gesondert dargestellt. Wahrscheinlich sind die Frösche um diese Jahreszeit schon etwas weniger gegen Ca^{++} -Mangel empfindlich gewesen als in den Monaten vorher. (Deshalb ist die V_S -Abnahme weniger stark.)

Bei $P_A = 30$ oder $50 \text{ cm H}_2\text{O}$ war im Durchschnitt das Schlagvolumen unter keiner Segontin-Konzentration größer als unter Tyrode. Beim Druck von $10 \text{ cm H}_2\text{O}$ war (ebenfalls im Durchschnitt) das V_S bei den Versuchen mit $0,02 \%$ und $0,03 \%$ CaCl_2 in der Tyrode unter den Konzentrationen $1 : 2 \times 10^6$, $1 : 1 \times 10^6$ und $1 : 5 \times 10^5$ größer als in Tyrode, bei den Versuchen mit $0,01 \%$ CaCl_2 nur unter der Konzentration $1 : 2 \times 10^6$. Es ist bemerkenswert, daß sich der Unterschied im CaCl_2 -Gehalt bei den Versuchen mit $0,02 \%$ und $0,03 \%$ CaCl_2 in den Ergebnissen nicht besonders stark ausdrückt, während zwischen vergleichbaren Werten von Versuchen mit $0,02 \%$ CaCl_2 gegenüber Versuchen mit $0,01 \%$ CaCl_2 ein Unterschied von $15 - 30 \%$ besteht. Berechnet man das Minutenvolumen (siehe späteren Abschnitt), dann unterscheiden sich die Ergebnisse der Versuche mit unterschiedlichem CaCl_2 -Gehalt deutlicher und gleichmäßiger, da die Frequenz sich verschieden stark veränderte (bei den Versuchen mit $0,02 \%$ CaCl_2 nahm sie durchschnittlich stärker ab und verhinderte wohl dadurch eine größere Abnahme des Schlagvolumens).

Um ein Bild davon zu haben, ob die einzelnen Herzen einigermaßen gleichmäßig auf Segontin reagiert haben, wurde in Abb. 13 die Streuung von $\Delta V_S \%$ um den Mittelwert für Versuche mit $0,03 \%$ CaCl_2 bei $P_A = 30 \text{ cm H}_2\text{O}$ eingezeichnet. Die Streubreite ist auch bei anderen Drucken oder bei einem anderen CaCl_2 -Gehalt von derselben Größenordnung. Die unterschiedliche Wirksamkeit von Segontin kann außer durch einen, nicht anders zu erwartenden, starken Unter-

schied in der individuellen Empfindlichkeit der Herzen, auch durch eine evtl. unterschiedlich starke Umhüllung der Vorhöfe durch den Leukoplaststreifen bedingt gewesen sein. Neuroth - Schmitt und Wezler /32/ haben ja bei Herzen mit und ohne Umschnürung eine unterschiedliche Wirksamkeit bestimmter Stoffe gefunden. Also könnten bei etwa leichter Umhüllung die Ergebnisse etwas mehr in der Richtung der Ergebnisse von nicht umhüllten Vorhöfen ausgefallen sein. Doch besitzt diese Möglichkeit zur Erklärung der relativ gar nicht sehr großen Streubreite eigentlich nur theoretisches Interesse.

Zur Klärung der Frage, in welchem Maße die Änderungen des Schlagvolumens durch Änderungen der enddiastolischen Füllung der Herzen mitbedingt sind, sei von Versuch 73 in Abb. 14 die Darstellung der Wirkung von Segontin in der Beziehung $V_S : V_A$ gebracht. Es zeigt sich auch hier, wie in beliebigen anderen Versuchen, daß die relativ stärkste depressive Wirkung unter Segontin bei den größten Anfangsfüllungen eintrat. Bei dieser Darstellungsweise fällt auf, daß bei niedriger Anfangsfüllung (also auch bei niedrigem Überlastungsdruck) für irgendeine konstante Größe der Anfangsfüllung unter keiner Segontin-Konzentration eine Zunahme des Schlagvolumens gegenüber Tyrode eingetreten ist. Dagegen war für denselben Versuch, beim Vergleich des Schlagvolumens unter einem konstanten niedrigen Druck ($P_A = 5$ oder $10 \text{ cm H}_2\text{O}$), bei schwachen Segontin-Konzentrationen eine Zunahme des V_S festgestellt worden. Die V_S -Zunahme war also bei diesem Versuch allein (bei anderen Versuchen größtenteils) durch eine vergrößerte Anfangsfüllung und nicht durch eine Steigerung der Kontraktionskraft bedingt (dann müßte das V_R bei zumindest gleichbleibendem V_A sich verringert haben).

Abb. 15 zeigt einen der wenigen Versuche, bei denen trotz gleicher Anfangsfüllung das Schlagvolumen unter der Konzentration $1 : 2 \times 10^6$ eine kleine Zunahme erfahren hat.

In Mittelwertskurven sollen in Abb. 16 für den Druck von 10 cm H_2O gleichzeitig die relative Änderung der Anfangsfüllung und des Schlagvolumens gezeigt werden. Daraus ist für die Konzentration $1 : 2 \times 10^6$ und $1 : 1 \times 10^6$ eine prozentual gleich große Zunahme beider Größen ersichtlich; die Änderung des V_S geht also mit der des V_A parallel. Bei höheren Konzentrationen, von $1 : 5 \times 10^5$ an, verringerte sich trotz weiterer Zunahme des V_A das Schlagvolumen. Dadurch wird nochmals klargestellt, daß unter gleichen P_A -Werten die Zunahme des V_S nur durch vergrößertes V_A zustande gekommen ist. Wodurch letzteres bedingt gewesen sein kann, soll an anderer Stelle diskutiert werden.

Daß sich bei Drucken von mehr als 10 cm H_2O die enddiastolische Füllung im Verlauf der Einwirkung verschiedener Segontin-Konzentrationen nicht wesentlich veränderte - etwas vergrößerte - ist schon erwähnt worden, wird aber mit der Abb. 17 noch bestätigt. In dieser sind bei jeweils gleichem $P_A = 30$ cm H_2O für 9 verschiedene Versuche die $V_S : V_A$ -Relation eingezeichnet. Die enddiastolischen Füllungen dieser verschiedenen Versuche liegen trotz gleichen Füllungsdruckes in einem großen Bereich verstreut. Die enddiastolische Füllung ist ein Maß für den kontraktile Tonus eines Herzens; somit haben die in Abb. 17 dargestellten Herzen einen verschieden großen Tonus. Die Herzen mit der größten Anfangsfüllung haben den geringsten Tonus. Unabhängig von dieser unterschiedlichen Tonushöhe bewirkte Segontin bei allen Herzen eine gleichsinnige Veränderung des Schlagvolumens. Die Herzgewichtsangaben in Abb. 17 sollen veranschaulichen, daß freilich kleinere Herzen bei gleichem Füllungsdruck nicht dasselbe V_A wie ganz große

Herzen haben können, daß es aber doch auch Herzen gibt, deren V_A größer ist als bei schwereren Herzen (Herz von V 70 im Vergleich zum Herz von V 68!). Also ist das Herzgewicht für die Größe des V_A , und somit für den Tonus, von untergeordneter Bedeutung. Da auch die Geschwindigkeit der Schlagfolge die Anfangsfüllung mitbestimmen kann^{x)}, mußte bei den 9 Versuchen von Abb. 17 die Frequenz untersucht werden: sie liegt trotz unterschiedlichen Anfangsfüllungen bei allen Herzen auf etwa gleicher Höhe, kann also nicht die Ursache sein.

Bei hohem Tonus (kleine Anfangsfüllung) scheint Segontin eine relativ größere Abnahme des Schlagvolumens zu bewirken als bei schwachem Tonus.

3. Die Gleichgewichtskurven des Herzens unter der Wirkung von Segontin im Druckvolumdiagramm

Die auf O. Frank zurückgehende Darstellung der Gleichgewichtskurven im Druckvolumdiagramm liefert eine rationelle Übersicht über alle Volumänderungen, denn es lassen sich für einen bestimmten Druck alle Werte des V_A , des V_S und des V_R ablesen.

In Abb. 18 sind die Gleichgewichtskurven eines charakteristischen Segontin-Versuches eingetragen. V_A bleibt unter Segontin gegenüber Tyrode fast unverändert, während die mit ansteigenden Konzentrationen zunehmende Verschiebung der endsystolischen Volumkurven (isotonische Maxima) nach rechts zu einer Verkleinerung des V_S führt.

Die Gleichgewichtskurven der Abb. 19 sind aus Mittelwerten aller Versuche mit 0,03 % CaCl_2 gebildet. Der Übersichtlichkeit halber sind nur die isotonischen Maxima

x) vgl. K. Wezler (z. f. Kreislauff. 1962)

eingezeichnet, während die isotonischen Minima, die bei allen Segontin-Konzentrationen nahezu zusammenfallen, nur als Punkte dargestellt sind; wie schon mehrfach erwähnt, liegen auch hier nur bei den niederen Drucken die isotonischen Minima unter Segontin etwas mehr rechts von denen unter Tyrode.

4. Die Frequenz unter der Wirkung von Segontin

Die Ausgangsfrequenzen der Herzen in Tyrode Ia schwankten zwischen 40 und 70/min. Diese hohen Schlagzahlen sind für Frühjahr- und Sommerfrösche eigentlich nicht außergewöhnlich. Die Herzen schlugen vor Versuchsbeginn in situ mit derselben Schnelligkeit. Es ist hier nachzutragen, daß die Versuche bei Zimmertemperaturen bis zu 22° C stattfanden; an sehr warmen Tagen wurden keine Versuche durchgeführt.

Die Veränderungen der Herzfrequenz unter verschiedenen Segontin-Dosen gegenüber Tyrode Ia₂ bei verschiedenen Belastungsdrucken sind in Abb. 20 getrennt für Versuche mit verschiedenem CaCl₂-Gehalt in Mittelwerten dargestellt. Man findet zwischen Versuchen mit 0,01 % und 0,03 % CaCl₂ keinen wesentlichen Unterschied, nur bei denen mit 0,02 % CaCl₂ sinkt die Frequenz unter Segontin-Wirkung noch relativ stärker ab. Vielleicht hängt dies damit zusammen, daß die Versuche mit 0,02 % CaCl₂ im Mai und Juni, die anderen von Juni bis August durchgeführt worden waren. Zum anderen kann man den Kurven entnehmen, daß das Verhalten der Frequenz im gesamten untersuchten Druckbereich gleichsinnig ist.

Bei den Segontin-Dosen $1 : 2 \times 10^6$ und $1 : 1 \times 10^6$ blieb die Frequenz noch in der Nähe der Ausgangsfrequenz; bei

einigen Versuchen wurde bei diesen ersten Dehnungscyclen mit Segontin eine geringe Beschleunigung beobachtet, die ganz unabhängig von der Höhe der Ausgangsfrequenz war. Bis zur Konzentration von 1 : 125 000 sank dann die Frequenz durchschnittlich um 10 - 17 % ab. (Versuche, bei denen A. V.-Überleitungsstörungen wie 2:1-Block auftraten, wurden bei dieser Auswertung nicht berücksichtigt!)

Um auszuschließen, daß diese Frequenzabnahme nicht so-
wieso als Folge der Versuchsdauer von rund 40 min einge-
treten ist, wurde die Frequenz von 7 Leerversuchen der-
selben Dauer ausgewertet und als Vergleich herangezogen
(Abb. 21). Es ist aus dieser Abbildung zu ersehen, daß
die Frequenz bis zum 7. Dehnungscyclus unverändert blieb,
bzw. um 1 % niedriger war als beim Tyrode Ia_2 -Vergleichs-
wert. Auch bei anderen Druckhöhen ergab sich dasselbe.
Die Umhüllung der Vorhöfe mittels Leukoplaststreifen kann
also nicht zu Reizung der Erregungszentren bzw. zu Stör-
ungen der Erregungsleitung und damit zur Frequenzabnahme
geführt haben. Die Abb. 21 zeigt für eine konstante Druck-
höhe die Veränderungen der Frequenz in Abhängigkeit von
der Segontin-Konzentration in Mittelwerten für Versuche
mit unterschiedlichem $CaCl_2$ -Gehalt. Die Kurven überschnei-
den sich und ergeben kein klares Bild des Ca^{++} -Einflusses;
man kann nur sagen, daß sich die Frequenz beim höchsten
 $CaCl_2$ -Gehalt von 0,03 % am wenigsten veränderte, daß sich
bei 0,01 % $CaCl_2$ die Frequenz unter der schwachen Konzen-
tration von 1 : 2×10^6 sogar leicht erhöhte, und daß bei
0,02 % $CaCl_2$ die Frequenz relativ am stärksten absank.
(Hierzu sei ein Vergleich mit Strophantin angeführt, des-
sen negativ chronotrope Wirkung am Froschherzen durch
erhöhten $CaCl_2$ -Gehalt gesteigert wird - I s s e k u t z
/19/.)

Die frequenzmindernde Wirkung von Segontin ist am isolierten Froschherzen fast unabhängig von der Höhe der Ausgangsfrequenz. Zum Beispiel sank die Frequenz bei den Versuchen 73 und 54 (beide mit 0,03 % CaCl_2) von 47/min bzw. 60/min bis zur Dosis 1 : 125 000 auf 42/min bzw. 54/min ab. Es hat den Anschein, als würden hohe Ausgangsfrequenzen etwas stärker durch Segontin vermindert werden. Es gibt aber auch Versuche, bei denen eine hohe Ausgangsfrequenz (z. B. V 71: 56/min) bis zur Segontin-Dosis von 1 : 125 000 (in V 71: 58/min) bestehen blieb. In den meisten Versuchen jedoch, in denen eine hohe Ausgangsfrequenz nicht allmählich absank, sondern auf annähernd gleicher Höhe blieb, traten dann A.V.-Überleitungsstörungen auf (3:2- und 2:1-Block).

5. Das Minutenvolumen V_{Min} unter der Wirkung von Segontin

Wie sich aus den bisher geschilderten Wirkungen von Segontin auf das V_S und auf die Frequenz ergibt, kommt es durch Segontin am isolierten Froschherzen zu einer Abnahme des V_{Min} . Das Produkt aus Frequenz und V_S ermöglicht auch einen besseren Vergleich der Versuchsreihen mit unterschiedlichem CaCl_2 -Gehalt miteinander. Denn einmal findet man das V_S bei 0,01 % CaCl_2 viel mehr vermindert als bei anderen CaCl_2 -Konzentrationen, zum anderen die Frequenz unter 0,02 % CaCl_2 am stärksten und unter 0,01 % anfangs am wenigsten absinkend.

Das V_{Min} wird bei den Versuchen mit 0,02 % CaCl_2 prozentual noch bis zu 10 % mehr vermindert als das V_S ; ΔV_{Min} und ΔV_S sind für Drucke von 10, 30 und 50 cm H_2O in Abb. 22 gemeinsam gezeichnet. Deutlich ist hier wieder die Abhängigkeit der Segontin-Wirkung vom Druck zu erkennen.

Im Gegensatz zu dem Befund bei den Versuchen mit 0,02 % CaCl_2 sind bei den Versuchen mit 0,01 % und 0,03 % CaCl_2 die ΔV_S - und ΔV_{Min} -Mittelwerte zahlenmäßig nahezu gleich groß. Die Wirkung von Segontin verschiebt sich bei höherem CaCl_2 -Gehalt nach der positiven Seite hin; die Kurven der Abb. 23 zeigen dies klar. Bei 0,04 % CaCl_2 enthaltender Tyrode ist auch beim Druck von 30 cm H_2O noch eine geringe Zunahme des V_{Min} zu sehen, jedoch ist diese Beobachtung nicht gesichert, weil nur 2 Versuche gemacht wurden. Bei Versuchen mit weniger CaCl_2 ist nur unter niedrigen Drucken eine Zunahme des V_{Min} nach Segontin-Einwirkung zu verzeichnen (also gleiches Verhalten wie beim Schlagolumen).

Anschließend seien zum Vergleich die Ergebnisse von Leerversuchen geschildert: Bei ihnen nahm das Minutenvolumen nur sehr wenig von einem Dehnungscyclus zum anderen ab. Noch beim 7. Dehnungscyclus betrug es z. B. beim Druck von 30 cm H_2O = 94 % desjenigen vom 2. Dehnungscyclus (Mittelwerte aus 7 Versuchen). Bei einem Druck von 10 cm H_2O nahm das V_{Min} beim 3. Cyclus gegenüber dem 2. um 12 % zu und lag auch beim 7. Cyclus noch 5 % über dem Wert des 2. Also müßte man die für Drucke von 10 cm H_2O unter Segontin gefundene Zunahme des V_{Min} um einige Prozente korrigieren. Dann verbliebe aber trotzdem noch eine geringe Zunahme des V_{Min} .

Berücksichtigt man die Verminderung des V_{Min} , die in den Leerversuchen von W e z l e r /47/ eingetreten ist, dann sieht die Wirkung von Segontin auf das V_{Min} des Froschherzens wesentlich positiver aus. Trotzdem wäre auch dann nur bei den 2 Versuchen mit 0,04 % CaCl_2 eine Zunahme des V_{Min} zu verzeichnen. In Abb. 23 sind die Werte aus den eigenen Leerversuchen (Mittelwerte aus 7 Versuchen), die Werte der Leerversuche nach W e z l

und die unter Segontin erreichten Werte für den gleichen Druck von 30 cm H_2O zum Vergleich zusammen eingezeichnet. Über die Problematik der Leerversuche wird noch in der Diskussion einiges gesagt werden.

Die Auswirkungen von Segontin auf das Ekg

Sie sind in dieser Arbeit weniger von Interesse und sind nur in Einzelversuchen untersucht worden. Eine auffallende, häufig gemachte Beobachtung soll allerdings ausführlicher geschildert werden.

Bei einer Vielzahl der Versuche - bei 32 von insgesamt 45 - traten unter hohen Segontin-Konzentrationen Reizleitungsstörungen in Form eines echten Alternans auf. Er wurde sowohl im Ekg, als auch im Mechanogramm registriert. In der Folge ging der Alternans, evtl. durch kurze normale Schlagfolgen unterbrochen, meistens in einen 3:2 und 2:1-A.V.-Block, manchmal auch in einen 3:1 bis 6:1-Block über. Das Auftreten solcher Überleitungsstörungen hängt primär nicht mit dem Leukoplastverband um die Vorhöfe zusammen, wie man vielleicht vermuten könnte, denn bei den Dehnungszyklen mit Tyrode oder mit schwachen Segontin-Konzentrationen wurden sie nicht beobachtet; aber sie traten regelmäßig bei den mit starken Segontin-Dosen von März bis Mai ausgeführten Vorversuchen auf.

Bei den 29 Versuchen mit 0,02 % und 0,03 % $CaCl_2$ traten diese Erscheinungen in 25 Fällen ein, viel häufiger als bei den Versuchen mit 0,01 % $CaCl_2$ (in 5 von 14 Versuchen).

Der Alternans hatte im Mechanogramm meistens die Form eines "Gipfelalternans", d. h. das endsystolische Volumen (V_R) alternierte. Etwas seltener alternierten gleichzeitig Gipfel und Fußpunkt der Volumkurve, so daß also

bei jeder zweiten Kontraktion nicht nur ein Teil der Kammer sich nicht mitkontrahierte (es war in der Regel die Spitze), sondern auch in Diastole eine weniger große Füllung V_A eintrat, ein Kammerteil also kontrahiert blieb. In 3 Versuchen schlug das Herz schon unter der Konzentration $1 : 1 \times 10^6$ im Alternans, meistens trat er jedoch erst bei den Dosen $1 : 2,5 \times 10^5$ und $1 : 1,25 \times 10^5$ ein. Mit Vorliebe trat der Alternans erstmals bei hohen Füllungsdrucken und hier besonders wieder bei den in absteigender Reihenfolge erreichten Drucken auf. Betrug der Druck nur 5 oder 10 cm H_2O , dann wurden die Kontraktionen meistens wieder normal. Beim nächsten oder übernächsten Dehnungszyclus arbeitete das Herz aber auch schon bei den niedrigen Drucken im Alternans.

In einem Beispiel von Versuch 56 (0,03 % $CaCl_2$) sei das wechselnde Auftreten von normalen Kontraktionen, Alternans und Block gezeigt; in Klammern ist die Herzfrequenz angegeben:

	Frequenz	A.-V.-Überleitung	
Tyrode Ia_1 und Ia_2	(51-53/min):	normal	
S 1 : 2×10^6	(52-54/min):	normal	
S 1 : 1×10^6	(52-54/min):	normal	
		Druckfolge:	
S 1 : 500 000	(52-53/min)	aufsteigend,	5-50 cm H_2O : normal
		absteigend,	40-20 cm H_2O : Alternans 10 u. 5 cm H_2O : normal
S 1 : 250 000	(49-52/min)	aufsteigend,	5 u. 10 cm H_2O : normal;
		absteigend,	20-50 cm H_2O : Alternans 40-10 cm H_2O : Alternans; 5 cm H_2O : normal
S 1 : 125 000	(26-51/min)	aufsteigend,	5 cm H_2O : 3:2-Block;
		absteigend,	10-50 cm H_2O : Alternans 40-20 cm H_2O : 2:1-Block 10 u. 5 cm H_2O : 3:2-Block

Die Störungen traten meist in der Reihenfolge: Alternans, 3:2-Block, 2:1-Block, 3:1-Block auf. Manchmal schlug das Herz ohne vorhergegangenen Alternans im 3:2- oder 2:1-Block. Abb. 24 zeigt aus einem anderen Versuch einige dieser Störungen.

Alternans und Block sind bei den Versuchen dieser Arbeit nicht als Folge von Frequenzsteigerungen entstanden; sie wurden aber wahrscheinlich durch die hohe Frequenz von durchschnittlich 50 - 60/min begünstigt. Es gab aber Herzen, bei denen trotz gleichbleibend hoher Frequenz von über 50/min bis zuletzt kein Alternans oder Block auftrat. Die Frage, ob die Überleitungsstörungen und die den Alternans und Block ebenfalls verursachende Verlängerung des Refraktärstadiums eine Wirkung von Segontin oder bestimmter Ionen der Tyrode darstellen, wird noch später diskutiert. Ein Einfluß seitens der Umschnürung des Herzens kann verneint werden, weil die Erscheinungen in Leerversuchen nicht aufgetreten sind. Gerade bei hohem Druck und starker Füllung des Herzens hätte der Leukoplaststreifen eine Druckwirkung ausüben können.

Der QRS-Komplex, im Ekg als Ausdruck der Erregungsausbreitung, wird unter hohen Dosen Segontin verbreitert und aufgesplittert (siehe Abb. 25). In V 32 verlängerte sich die QRS-Dauer (jeweils beim Druck von 30 cm H_2O gemessen) von 0,07 sec beim unter Tyrode schlagenden Herzen auf 0,20 sec bei einer Segontin-Konzentration von 1 : 125 000. Die PQ-Zeit verlängerte sich im selben Versuch von 0,2 sec auf 0,3 sec und in V 49 von 0,17 sec auf 0,37 sec bei der Konzentration 1 : 125 000. Für die Versuche 40 und 34 lauten die entsprechenden Zahlen 0,15 und 0,28 sec bzw. 0,26 sec und 0,29 sec (bei diesem Versuch war die PQ-Zeit also nur wenig verlängert worden).

Die QT-Zeit oder der Ventrikelkomplex als Ausdruck des Eintritts der Ventrikelerregung und deren Abklingen, nimmt unter stärkeren Segontin-Konzentrationen ebenfalls zu, so daß sich die T-Zacke immer mehr dem P-Gipfel nähert. In Abb. 26 ist für mehrere Versuche die Abhängigkeit der QT-Dauer von der Segontin-Konzentration eingezeichnet. Infolge der immer länger werdenden QT-Zeiten muß demnach einmal der Punkt kommen, an dem eine vom Vorhof kommende Erregung die Kammer noch im Refraktärstadium vorfindet und deshalb nicht weitergeleitet werden kann.

Die Verlängerungen der PQ- und QT-Zeit sowie des QRS-Komplexes sind echt, denn sie traten bei nur wenig verminderter Herzfrequenz in Erscheinung. Die ST-Strecke wurde unter Segontin immer mehr gesenkt. Die Höhe des Aktionspotentials verringerte sich ganz entsprechend der Verminderung der Kontraktionskraft, d. h. des Schlagvolumens. Dies ist ebenfalls in Abb. 26 zu erkennen.

Die Veränderungen des Ekg sprechen also für eine starke Verzögerung der Reizleitung unter hohen Segontin-Dosen. Es ist aber zu betonen, daß diese Wirkungen unter relativ sehr hohen Konzentrationen beobachtet wurden.

7. Die Dosis-Wirkungs-Kurve von Segontin

Die Aufstellung einer solchen Kurve ist bei diesen, nur nach einer, d. h. der negativ inotropen Seite wirkenden hohen Segontin-Konzentrationen weniger interessant. Eine Ausnahme hiervon machen nur die bei unterphysiologischen Drucken von 5 und 10 cm H₂O gewonnenen Ergebnisse. Eine Dosis-Wirkungs-Kurve müßte also streng nach konstanten Füllungsdrucken getrennt dargestellt werden, wie dies in Abb. 27 a und 27 b für je einen einzelnen Versuch erfolgt

ist. Eine mittlere Dosis-Wirkungskurve aus 13 Versuchen mit 0,03 % CaCl_2 für den konstanten Druck von $P_A = 10 \text{ cm H}_2\text{O}$ ist in Abb. 28 gemeinsam mit der Streubreite der einzelnen Kurven ermittelt. Das positive Optimum der Wirkung liegt hier bei der Konzentration $1 : 1 \times 10^6$ und entspricht bei der Mittelwerts-Kurve einer Schlagvolumenzunahme von 21 %. Zu diesem konstanten P_A von $10 \text{ cm H}_2\text{O}$ gehört nicht auch ein konstanter Wert des V_A ; dieses liegt, wie schon erwähnt, unter Segontin höher als in Tyrode. Folglich würden in einer für ein niedriges, aber konstantes V_A gezeichneten Dosis-Wirkungs-Kurve die $+\Delta V_S$ %-Werte um einiges kleiner werden.

Wählt man als Maß der Wirkung einmal die Beziehung V_S/V_A wie in Abb. 29, dann sieht man auch für die Quotienten, die nahe 1,0 liegen (also die sich bei niedrigen Füllungsdrücken und niedrigen Anfangsfüllungen ergeben) keine Vergrößerung dieser Quotienten unter Segontin. Wie sich V_S/V_A während 7 Dehnungscyclen ohne Segontin verhält, ist aus den anschließenden Abb. 30 a und b ersichtlich: V_S/V_A wird nur geringfügig kleiner; fast alle Kurven liegen dicht zusammen, deshalb sind auch in Abb. 30 b nur die Werte für den 2., 4. und 7. Cyclus eingezeichnet. Der Quotient V_S/V_A nimmt, vorausgesetzt bei konstantem Druck, unter Segontin-Einwirkung stark ab; nur bei den Drücken von 5 und $10 \text{ cm H}_2\text{O}$ geht unter schwachen Konzentrationen die Verkleinerung des Quotienten nicht über die auch in Leerversuchen auftretende Abnahme hinaus. Mittels der V_S/V_A -Beziehung läßt sich auch untersuchen, ob Segontin möglicherweise nur bei den kräftigen Herzen, deren V_S/V_A -Quotient anfangs sehr nahe bei 1,0 liegt, d. h. bei welchen die vorhandene Anfangsfüllung fast vollständig als Schlagvolumen ausgeworfen wird, eine negative Wirkung zeigt (positiv kann sie wohl kaum sein, da sich der V_S/V_A -Quotient bei kräftigen Herzen eigentlich kaum mehr verbessern läßt).

Es stellt sich aber in Abb. 31 heraus, daß auch bei einem Herzen, das stärker hypodynam ist als das in Abb. 29 dargestellte Herz - der V_S/V_A -Quotient ist schon im Tyrode-Cyclus Ia₂ klein - , Segontin den Quotienten weiter verkleinert.

Zur Erläuterung des V_S/V_A -Quotienten sei noch gesagt, daß er ein sehr gutes Kriterium für den Zustand eines Herzens darstellt. Er besagt, zu wieviel Prozent eine bestimmte Anfangsfüllung durch das Schlagvolumen ausgeschöpft worden ist; eine 100 %ige Ausschöpfung, bei der kein Restvolumen im Ventrikel bleibt, ergibt den Quotienten 1,0, eine 50 %ige den Quotienten 0,5.

V_S/V_A als Funktion von V_A ist für einen Versuch in Abb. 32 dargestellt. Diese Beziehung sagt noch genauer aus als es die V_S/V_A -Beziehung tut, wie sich bei einem bestimmten Dehnungszustand die Kontraktionskraft des Herzens unter Segontin ändert.

VI. Diskussion =====

Vor Beginn der Versuche war nicht zu erwarten gewesen, daß Segontin am isolierten Froschherzen, das unter physiologischen und höheren Drucken spontan schlägt, in höheren Dosen nur negativ inotrop wirkt. (In geringen Konzentrationen und bei niederen Drucken wirkte es nicht negativ inotrop, wenn auch hierbei die Zunahme des V_S durch Zunahme der enddiastolischen Füllung zu erklären ist.) Man könnte daher vermuten, daß die Abnahme der Kontraktionskraft eine Folge der Methode sei, d. h. die 7-malige Druckbelastung bis zu 50 cm H₂O in auf- und absteigender Folge im Verlauf von rund 40 min zu einem Verbrauch aller Energiereserven und damit zur Hypodynamie führen würde. Auch weil die Tyrode während der ganzen Versuchszeit die

gleiche blieb, hätte man eine Anhäufung von Stoffwechselprodukten und eine Verarmung der Nährlösung an bestimmten Ionen vermuten können. Unter Segontin traten ja zwei beim Froschherzen für eine Hypodynamie typische Erscheinungen auf, die Frequenzverminderung und V_S -Abnahme; nur die für Hypodynamie oft ebenfalls kennzeichnende V_A -Zunahme konnte nicht gefunden werden. Um einer Hypodynamie aber vorzubeugen, wurden die Versuche mit einer für das Herz günstigen Nährlösung durchgeführt, die 0,01 % Glucose enthielt und sauerstoffgesättigt war. Außerdem ist ja bekannt, daß das isolierte Froschherz ein ziemlich anspruchsloses Versuchsobjekt ist und stundenlang mit wenig verminderter Kraft schlagen kann. So ist bei einer Versuchsdauer von 30 bis 40 min eine unter hohen Drucken regelmäßig bei allen Herzen eintretende Schlagvolumenabnahme bis um mehr als 60 % sehr wahrscheinlich dem zu untersuchenden Pharmakon zuzuschreiben.

Leerversuche

Um aber die möglicherweise durch die Dauer des Versuches bedingten Veränderungen genau aufdecken zu können, wurde eine Reihe sog. Leerversuche durchgeführt, in denen 7 aufeinanderfolgende Dehnungscyclen in den gleichen Zeitabständen wie bei den Segontin-Versuchen mit jeweils derselben Tyrodelösung (18 cm^3) vorgenommen wurden. Die Tyrode, die in die Herzkanüle gefüllt wurde, wurde also vom 1. bis zum 7. Dehnungscyclen nicht erneuert. Diese Versuche wurden ebenfalls bei Zimmertemperatur und mit einem Vorhofverband durchgeführt. Es wurde in diesen Versuchen teilweise bis zum 7. Dehnungscyclen ein vollkommen unverändertes Schlagvolumen bei nur gering herabgesetzter Frequenz, in anderen Versuchen sogar ein nach dem 2. Cyclen noch zunehmendes und bis zum 7. Cyclen größeres Schlagvolumen als beim 2. Cyclen (Tyrode Ia₂) gefunden. Der aus 7 Ver-

suchen erhaltene Mittelwert ist in Abb. 33 dargestellt. Für $P_A = 10 \text{ cm H}_2\text{O}$ nahm V_S im Durchschnitt zu, bei 30 und 50 cm H_2O -Druck nahm das V_S jeweils bis zu 10 % ab. In Abb. 33 sind ferner noch die Mittelwerte von den mit derselben Methodik durchgeführten 7 Leerversuchen nach W e z l e r eingetragen. Diese schon mehrmals erwähnten Versuche wurden an Temporariern in den Monaten Januar bis März unternommen. Die Schlagvolumina veränderten sich sowohl bei den im Sommer bis Herbst an weibl. Esculenten, als auch bei den im Winter an männl. Temporariern (W e z l e r) durchgeführten Leerversuchen ziemlich gleichsinnig. Dagegen verhielt sich das ebenfalls in Abb. 33 eingezeichnete Minutenvolumen bei beiden Versuchsserien quantitativ unterschiedlich. Das bei den Versuchen nach W e z l e r stärker abnehmende V_{Min} ist eine Folge der absinkenden Frequenz, die bei den eigenen Leerversuchen unverändert blieb und die somit das Minutenvolumen relativ nicht mehr abnehmen ließ als das Schlagvolumen.

Es soll mit diesem Vergleich in Abb. 33 angedeutet werden, wie unterschiedlich je nach Jahreszeit und Froschart die Ergebnisse von Leerversuchen ausfallen können. Je nach Glykogengehalt besitzt der Forscherherzmuskel ein anderes Reaktionsvermögen. Alle Stoffwechselvorgänge und physikalischen Prozesse bedürfen auch je nach Jahreszeit eines anderen Ionenmilieus. Bei den Leerversuchen nach W e z l e r wurde dieselbe Tyrode wie bei den Versuchen dieser Arbeit verwendet.

Weitere Ergebnisse von Leerversuchen stammen von H e n g s t /17/. Sie wurden an weiblichen Temporariern bei etwas andersartiger Abbindung der Vorhöfe erhalten. H e n g s t fand sogar nach mehreren im Verlauf von

35 Minuten in 5-Minuten-Abständen wiederholten Dehnungs-
cyclen bis zu maximal 30 cm H₂O-Füllungsdruck eine Zunahme
des Schlagvolumens gegenüber dem Vergleichswert nach fünf
Minuten, und zwar bei allen Druckstufen von 10 - 30 cm H₂O.
Eine Abnahme des V_S trat bei seinen Versuchen erst nach
60 min ein. Für die Druckhöhe von 30 cm H₂O betrug die Zu-
nahme des Schlagvolumens nach 35 Minuten bei abgebundenem
Vorhof: im Frühjahr 12 %, im Herbst 35 % und bei nicht ab-
gebundenem Vorhof (!): im Frühjahr 1 %, im Herbst 14 %.
Dabei war aber die Herzfrequenz so weit abgesunken, daß
die V_S -Zunahme wohl nicht über eine der Frequenzabnahme
entsprechende V_S -Zunahme hinausging. (Das Minutenvolumen
blieb also unverändert.)

Bei den eigenen Leerversuchen fällt auf, daß das Schlag-
volumen sich je nach der Höhe des Druckes im Verlauf
mehrerer Dehnungscyclen nach derselben Richtung hin ver-
änderte wie bei Segontin-Versuchen, d. h. bei $P_A =$
10 cm H₂O zunahm und bei $P_A = 30$ oder 50 cm H₂O abnahm.

Die bei $P_A = 10$ oder 5 cm H₂O vom 1. bis zum 3. oder 4.
Dehnungscyclus fortlaufend eintretende V_S - und V_A -Zu-
nahme könnte damit zusammenhängen, daß das mehrmalige
Absaugen und Einfüllen der Tyrode in das Herz die Dehn-
barkeit der Kammer bis zu einem Optimum steigert und
praktisch als "Training" wirkt. Bei höheren Drucken
hätte dann also die Dehnbarkeit bis spätestens im 2.
Dehnungscyclus ihr Optimum erreicht. Die Abnahme des
 V_S bei den Drucken von 30 und 50 cm, die 10 - 15 % be-
trägt, ist wesentlich geringer als bei den Segontin-
Versuchen. Die "Massage"-Wirkung des Tyrodewechsels in
der Herzkanüle könnte, nachdem sie bei niederen Drucken
eine Zunahme des V_S bewirkte, bei höheren Drucken evtl.
ein schnelleres Absinken des V_S verhindert haben.

Um die Leerversuchswerte müßten nun alle Segontin-Werte korrigiert werden. Das würde heißen, die V_S -Zunahme, die bei einem Druck von 10 cm H_2O unter den Segontin-Konzentrationen $1 : 2 \times 10^6$ und $1 : 1 \times 10^6$ gefunden wurde, wäre in Wirklichkeit 5 - 8 % geringer, andererseits wäre aber auch die V_S -Abnahme unter Segontin bei den Drucken von 30 und 50 cm H_2O bis zu 15 % weniger stark. Dadurch verändert sich das Ergebnis insofern positiv, als auch für den Druck von 30 cm H_2O bei Konzentrationen von $1 : 2 \times 10^6$ und $1 : 1 \times 10^6$ noch keine Abnahme, vielleicht sogar eine minimale Zunahme des Schlagvolumens angenommen werden kann.

Wenn aber bei 5 oder 10 cm H_2O -Druck unter Segontin eine V_S -Abnahme eingetreten ist, dann läßt sich mit Bestimmtheit sagen, daß diese echt, unter Umständen sogar um einen kleinen Prozentsatz zu gering ist.

Bei einem $CaCl_2$ -Gehalt von 0,03 % trat eine depressive Wirkung auf das Schlagvolumen, je nach Höhe des Druckes, bei der Segontin-Dosis $1 : 2,5 \times 10^5$ ($P_A = 10$ cm H_2O) oder $1 : 5 \times 10^5$ ($P_A = 30$ cm H_2O) oder $1 : 1 \times 10^6$ ($P_A = 50$ cm H_2O) ein (Abb. 34). Bei Versuchen mit niedrigerem $CaCl_2$ -Gehalt trat die depressive Wirkung schon meist bei einer schwächeren Segontin-Konzentration ein.

Die Frage, warum die Wirkung von Segontin auf das Schlagvolumen je nach Höhe des Belastungsdruckes qualitativ und quantitativ verschieden war, soll nun näher untersucht werden.

Die stärkere Wirksamkeit von Segontin bei höheren Füllungsdrucken läßt sich einmal durch den Bau des Froschherzens erklären; das Froschherz ist ein schwammartiges Gewebe (Böhm /3/) und bietet dem Stoffaustausch eine große Oberfläche dar, die unter hohen Drucken und

starkem Dehnungszustand der Muskulatur eben einen noch schnelleren Konzentrationsausgleich zwischen Herzhinhalt und den Grenzschichten ermöglicht, als unter niedrigen Drucken. Zum anderen tritt durch die Eigenart des locker um die Vorhöfe geklebten Leukoplaststreifens, der unter hohen Drucken noch eine gewisse geringe Füllung der Vorhöfe erlaubt, erst bei hohen Drucken die Wirkung der "Abbindung" ein. Eine Abbindung der Vorhöfe mit einem Perlonfaden, wie sie von Ne u r o t h - S c h m i t t und W e z l e r /32/ vorgenommen wurde und die noch ein spontanes Schlagen der Herzkammer zuließ (auf jeden Fall aber viel stärker auf die Vorhof-Kammer-Grenze wirkte als es der Leukoplaststreifen tat), hatte eine bedeutend größere Wirksamkeit des untersuchten Stoffes als bei Herzen ohne Umschnürung zur Folge. Wie gesagt, konnten sich bei hohen Drucken die Vorhöfe trotz der Umschnürung ein bißchen mitfüllen; so gelangte Segontin, obwohl dies durch die Umschnürung verhindert werden sollte, doch in die Vorhöfe und hätte vielleicht von dort aus eine Verminderung der Kontraktionskraft bewirken können. Bei niedrigen Drucken, wenn die A. V.-Klappen noch ganz dicht sind, blieb das Segontin noch in der Kammer und bewirkte wenigstens in niederen Konzentrationen eine leichte Zunahme der Kontraktionskraft.

Man kann aber auch sagen, daß eine durch V_A -Zunahme bedingte V_S -Zunahme keine Steigerung der Kontraktionskraft bedeutet. Folglich wäre nur bei hohen Drucken eine Wirkung, und zwar eine negativ inotrope, eingetreten. Diese kann aber nicht nur dadurch zustande gekommen sein, daß bei hohen Drucken Segontin in die Vorhöfe gelangte; da das Segontin nach dem Absaugen aus ihnen nicht vollständig entleert werden konnte, hätte es beim nächsten Dehnungscyclus auch bei niedrigen Drucken seine negativ inotrope Wirkung entfalten müssen.

Die stärkere Wirksamkeit von Segontin bei höheren Drucken kann auch auf eine Weise erklärt werden, wie sie von P i e t r o w s k i /35/ für Strophantin beschrieben wurde: Die Vorhofdehnung am isolierten Forschherzen soll eine Verstärkung der tonischen Strophantinwirkung zur Folge haben. Die Überfüllung der Vorhöfe soll eine Sensibilisierung für das Strophantin hervorrufen; deshalb soll bis zu 10 cm H₂O-Druck noch keine Wirkung eintreten.

Also könnte eine stärkere Vorhofdehnung unter höheren Drucken auch die Wirkung von Segontin verstärkt haben. Es kann aber bei einigen Segontin-Versuchen mit Bestimmtheit gesagt werden, daß sich die Vorhöfe nicht füllen, d. h. nicht überdehnen konnten; trotzdem trat dieselbe Wirkung wie sonst auch auf.

Die lockere Umhüllung der Vorhöfe könnte bei niederen Drucken sich nicht bemerkbar gemacht haben - das Herz hätte dann wie Herzen ohne Umschnürung reagiert, d. h. nur schwach -, während sie sich bei höheren Drucken ausgewirkt haben konnte und das Herz wie ein nach N e u r o t h - S c h m i t t und W e z l e r /32/ mit Perlonfaden abgebundenes Herz reagiert haben konnte, d. h. verstärkt. Dies alles läßt sich nur vermuten, da eine nähere Untersuchung nicht durchgeführt wurde.

Auch die evtl. auftauchende Frage, ob Segontin bei noch geringeren Konzentrationen als die Dosis $1 : 2 \times 10^6$ (die schon 4 mal niedriger als die therapeutische Dosis von etwa $1 : 5 \times 10^6$ ist), auch bei höheren Drucken eine positiv inotrope Wirkung ausüben würde, kann beantwortet werden.

Versuche mit schwächeren Konzentrationen als $1 : 2 \times 10^5$

Im Monat November wurden noch einige Versuche mit den Konzentrationen $1 : 5 \times 10^7$, $1 : 1 \times 10^7$, $1 : 5 \times 10^6$, $1 : 1 \times 10^6$, $1 : 5 \times 10^5$ und $1 : 1 \times 10^5$ durchgeführt. Dabei ergab sich zweierlei:

1. Bei den ganz niedrigen Dosen war Segontin völlig unwirksam (Abb. 35).
2. Bei diesen Herzen hatten auch die im Sommer schon deutlich wirksamen Konzentrationen $1 : 2 \times 10^6$ und $1 : 1 \times 10^6$ keinen Einfluß auf die Herzdynamik. Erst bei der Dosis $1 : 5 \times 10^5$ begann V_S kleiner zu werden, und erst bei $1 : 1 \times 10^5$ wurde die V_S -Abnahme deutlicher (Abb. 35).

Die jahreszeitlich unterschiedliche Wirkung eines Pharmakons am Froschherzen ist vielfach beschrieben und findet sich auch für Digitalis. Für Segontin scheinen Herbstfrösche bedeutend weniger empfindlich zu sein als Frühjahr- und Sommerfrösche. Für Digitalis sollen ebenfalls die Sommerfrösche empfindlicher sein (S t r a u b /43/ im Januar soll es nicht so schnell zum Stillstand der Herzen unter Digitalis kommen (L e n d l e /25/).

Segontin soll auch am Menschen (G e r s t n e r /11/) nur bei Krankheitszuständen, die mit vorwiegend sympathicotoner Kreislaufeinstellung einhergehen, einen günstigen Effekt erwarten lassen, während es bei vorwiegend vagoton bestimmten Krankheitsbildern unwirksam bleiben soll. Somit läßt sich auch die stärkere Wirkung von Segontin bei den sympathicoton eingestellten Sommerfröschen erklären, denn bei Winterfröschen ist ein starker Vagotonus entwickelt.

Nachdem also auch wie zuvor geschildert ganz schwache Segontin-Konzentrationen das V_S nicht vergrößerten, steht fest, daß es beim isolierten Froschherzen unter keiner Dosis eine deutliche positiv inotrope Wirkung gibt. Diesem Befund stehen die Ergebnisse von L i n d n e r /26/, der an Hunden eine Zunahme des Schlag- und Minutenvolumens fand, gegenüber; erst bei Überdosierung trat auch dort eine Beeinträchtigung der Herzdynamik ein. M i c h e l /29/ stellte nur bei ursprünglich großem V_S des gesunden Menschenherzens eine V_S -Abnahme, bei kleinem V_S dagegen eine Zunahme fest.

Übereinstimmend mit allen anderen Untersuchern ist das Ergebnis bezüglich der Wirkung von Segontin auf die Frequenz. Beim Froschherzen ist die Frequenzabnahme der Ausdruck einer verlangsamten Erregungsbildung und Zeichen einer Hypodynamie, während sie beim Menschen durch die sympathicolytische oder vagustonisierende Eigenschaft von Segontin zustande kommen soll /5/, /23/, /26/, /52/. Nach den beim Menschen festgestellten Befunden wäre allerdings zu erwarten gewesen, daß die Frequenz bei höherer Ausgangslage stärker herabgesetzt würde, zumal die Sommerfrösche eine sehr hohe Frequenz haben; aber bei den Fröschen nahm in der Regel eine Ausgangsfrequenz von ca. 60/min relativ nicht stärker ab als eine solche von etwa 40/min.

Die Reizleitung wurde beim Froschherzen schon von Dosen verzögert, die in der Nähe der therapeutischen Dosis liegen. Wie aber die Untersuchungen von B r a n d - s c h w e d e /5/ und L i n d n e r /26/ zeigen, bleibt beim Warmblüter das Ekg bei therapeutischen Dosen unverändert; im Tierexperiment /26/ wurde erst bei 10- bis 20-facher Überdosierung eine PQ- und QRS-Verlängerung beobachtet.

Überblickt man alle Ergebnisse zusammen, so ist zu er-
sehen, daß unter Segontin am Froschherzen schon frühzeitig
Wirkungen auftreten, wie sie von anderen Untersuchern bei
Warmblütern erst auf Überdosierung gefunden wurden. Auf
diese Weise wirkte bei den Versuchen im Sommer schon die
therapeutische Dosis von $1 : 5 \times 10^5$, im Herbst dagegen
erst eine stärkere Konzentration. Die bei kleinen Dosen
in Experimenten an Herzen mit einem Koronarkreislauf
festgestellte, leicht positiv inotrope Wirkung kommt
also beim Froschherzen nicht zur Geltung; folglich kommt
die leistungssteigernde Wirkung an Warmblüterherzen nur
durch eine Erweiterung der Koronargefäße und Faktoren
anderer Art zustande. Die dilatierende Wirkung von Segon-
tin auf die glatte Gefäßmuskulatur /4/ findet eine Paral-
lele in der die enddiastolische Füllung der Herzkammer
des Frosches erhöhenden Wirkung von Segontin. Unbeant-
wortet bleibt die Frage, ob bei Überdosierung am Frosch
der Herzmuskelstoffwechsel geschädigt worden ist. Die
Irreversibilität einer einmal eingetretenen negativ ino-
tropsen Wirkung und der Potenzierungs- bzw. Kumulations-
effekt von Segontin deuten darauf hin, zeigen aber gleich-
zeitig auch die Haftfestigkeit des Präparats oder die
Dauer der Membranwirkung. Wie in Abb. 36 gezeigt, erreicht
das Froschherz nach Absetzen von Segontin und mehrmaligem
Auswaschen des Herzens mit frischer Tyrode auch nach über
15 Minuten die Ausgangswerte nicht annähernd mehr.

Je länger bereits wirksame Segontin-Dosen auf das Frosch-
herz einwirken, desto mehr verstärkt sich die Wirkung.
Zum Beispiel erreichte in V 14 das Schlagvolumen beim
2., mit derselben Segontin-Dosis von $1 : 160\ 000$ durch-
geführten Dehnungszyklen, der 5 Minuten nach dem ersten
begann, nur noch 80 % des vorherigen Wertes; zudem war die
Frequenz von 42/min auf 33/min abgesunken.

Unwirksame Konzentrationen, wie es die bei den im November wiederholten Versuchen die Konzentrationen $1 : 5 \times 10^7$ oder $1 : 1 \times 10^7$ waren, hatten dagegen auch nach mehreren Dehnungszyklen keinen Effekt (V_S und Frequenz blieben gegenüber dem Tyrode-Kontrollwert gleich). Im Sinne einer Kumulation ist auch zu verstehen, daß die relative Schlagvolumen-Abnahme, die unter einer bestimmten hohen Konzentration (z. B. $1 : 200\ 000$) erreicht wurde, bei jenen Versuchen viel größer war, bei denen vorher schon mehrere Dehnungszyklen mit schwächeren, aber auch schon wirksamen Konzentrationen durchgeführt worden waren. Bei Versuchen, in denen gleich die erste Segontin-Konzentration stark war, nahm das Schlagvolumen später relativ weniger ab.

Teilweise wirken andere in der Therapie angewandte herzwirksame Pharmaka am Froschherzen genauso wie Segontin. B u s c h und Mitarbeiter /8/ fanden mit einer neuen Substanz ^{x)} selbst am Kaninchen in therapeutischen Dosen trotz Koronar-Erweiterung um 130 % keinen Einfluß auf Frequenz und Minutenvolumen. Beim Frosch hatte diese Dosis im Winter keine und im Sommer eine negative Wirkung (genau wie beim Segontin!). Schon die Dosis 1×10^{-7} wirkte am isolierten Froschherzen nach S t r a u b negativ inotrop und die Dosis 1×10^{-5} negativ chronotrop. Bei 1×10^{-4} kam es zum Stillstand des Froschherzens.

D o u g l a s und Mitarbeiter /9/ fanden bei bestimmten Stoffen (Adrenalin und Acetylcholin) eine positive Wirkung auf die Koronardurchblutung nur mit einer Abnahme der Kontraktilität verbunden! Durch einen intrakardialen Steuerungsmechanismus würde die Koronardurchblutung den Bedingungen des Herzens angepaßt werden. Die Ursache der Koronargefäßerweiterung ist aber bei Segontin in der direkt gefäßdilatierenden Wirkung zu sehen.

x) 1-p-Aethoxyphenyl-3-diäthylamino-indan

Vergleichsweise seien nachfolgend Untersuchungen verschiedener Autoren über Digitalis dargestellt, um daraus vielleicht Schlüsse über das Verhalten des Froschherzens gegenüber Segontin ziehen zu können. Es ist darauf hinzuweisen, daß diese Digitalis-Befunde durch keine eigenen Experimente bestätigt werden können.

Für Segontin könnte die auch bei Digitalis gemachte Erfahrung gelten, daß es nur am geschädigten insuffizienten Menschenherzen indirekt durch Durchblutungszunahme der Koronargefäße wirkt. Die Wirksamkeit von Digitalis beginnt am Froschherzen bei Konzentrationen von $1 : 4 \times 10^6$ (nach G r o s /13/). (Im annähernd selben Konzentrationsbereich begann auch die Wirkung von Segontin.)

Die bekannte Digitalis-Kumulation wird heute nicht mehr als Wirkung der Haftfestigkeit, sondern als eine toxische Schädigung der Zellen (Nekrosen) betrachtet. So könnte man sich auch die Segontin-Wirkung höherer Dosen vorstellen.

Die Wirkung des Digitalis kommt unter anderem auch durch eine verlängerte Diastole bzw. QT-Verlängerung zustande. (Durch Segontin wurde die QT-Zeit am Froschherzen auch verlängert.) Digitalis hemmt die Reizbildung am Froschherzen.

Unterschiedliche Auffassungen bestehen bezüglich der Wirkung der Digitalis-Stoffe auf die Leistung des Froschherzens: Während S t r a u b /42/ mit seiner Methode bei geringen Konzentrationen anfangs von einer Zunahme der Hubhöhe spricht und auch N i e d n e r /34/ eine Zunahme des V_S und V_{Min} annimmt und G e s s n e r /12/ nur bei toxischen Dosen das V_S sich verringern sieht, hält J u n k m a n n /20/ therapeutische Dosen für

unwirksam und alle größeren für leistungsmindernd. Er fand für keine Dosis eine Zunahme des Minutenvolumens; er konnte nur als Folge starker Frequenzabnahme auch einmal eine Schlagvolumenzunahme verzeichnen.

Bei hohen Dosen sahen alle Autoren übereinstimmend eine Frequenzabnahme, Alternans, 2:1-Block, Tonuszunahme mit Abnahme des Schlagvolumens, Unregelmäßigkeiten der Schlagfolge und zuletzt systolischen Stillstand (Kontraktur). Es sind dies alles dieselben Erscheinungen wie beim Segontin, mit Ausnahme der Tonuszunahme bzw. V_A -Abnahme.

Grundsätzlich gleich verhalten sich Segontin und Digitalis auch in ihrer Beziehung zum Calcium-Gehalt der Salzlösung. Bei beiden Stoffen wird die Wirkung durch Ca^{++} -Mangel verstärkt, d. h. für Segontin: Verstärkung der negativ inotropen Wirkung am Froschherzen. Digitalis soll nur am Ca^{++} -armen Herzen die Kontraktionskraft steigern (nach J u n k m a n n /20/). - Nach anderer Auffassung soll bei Ca^{++} -Mangel die Digitalis-Wirkung gering sein. - Jedoch dürfe Ca^{++} nicht völlig fehlen. Bei zu viel Ca^{++} werde die Wirkung des Digitalis bis zur Überempfindlichkeit gesteigert (N i e d n e r /34/). Zwischen Ca und Digitalis bestehe ein einseitiger Synergismus, in dem Digitalis das Herz für Ca sensibilisiere (G e s s n e r /12/). L e n d l e /25/ hält im Gegensatz dazu die sensibilisierende Wirkung des Digitalis für Ca^{++} für unspezifisch; es soll vielmehr ganz allgemein die Kontrakturbereitschaft erhöhen. Auch soll die Digitaliswirkung vom Ca:K-Verhältnis und nicht allein vom Ca^{++} abhängig sein.

Nach der Auffassung von P i e t r o w s k i /35/ wird das isolierte Froschherz durch Überfüllung der Vorhöfe für Digitalis sensibilisiert. B r u n s und

R o s e n k r a n z /6/ stellten fest, daß Froschherzen, die durch Widerstandserhöhung im arteriellen System überanstrengt waren, durch Strophantin sich nicht günstig beeinflussen ließen (bei den Segontin-Versuchen mußte das Froschherz gegen einen hohen und überhöhten arteriellen Druck arbeiten!).

Ca^{++} und Segontin wirkten beim Froschherzen antagonistisch; erhöhter Ca^{++} -Gehalt verhinderte die durch hohe Segontin-Dosen hervorgerufene Kontraktilitätsminderung. Ca^{++} -Mangel verstärkte sie.

Betrag der CaCl_2 -Gehalt der Tyrode nur noch 0,01 %, dann überwog die K^+ -Wirkung (0,02 % KCl) und förderte die Hypodynamie. Als K^+ -Wirkung kann man auch die bei Versuchen mit 0,01 % CaCl_2 gefundene Frequenzerhöhung unter niedrigen Segontin-Dosen bezeichnen; die Frequenz nahm bei diesen Versuchen später aber stärker ab als bei denen mit 0,03 % CaCl_2 . Das rührt wohl daher, daß erhöhter K^+ -Gehalt primär erst zu einer Beschleunigung, später aber zu einer Herabsetzung der Frequenz führt. Bei 0,01 % CaCl_2 ist das K^+ im Überschuß und fördert die negativ inotrope Wirkung hoher Segontin-Dosen. Aber obwohl Ca^{++} die Leistung verbessert und die Frequenz erhöht, trat unter erhöhtem Ca -Gehalt immer noch - wenn auch erst bei stärkeren Konzentrationen - die negativ inotrope und negativ chronotrope Wirkung von Segontin ein. Man kann einwenden, daß 0,03 % CaCl_2 bei Sommerfröschen noch keinen erhöhten CaCl_2 -Gehalt darstellt, aber auch bei den Versuchen im November bewirkte dieser, dann bestimmt überhöhte CaCl_2 -Gehalt, keine qualitative Wirkungsänderung für Segontin. Bei 2 Versuchen im Sommer mit auf 0,04 % erhöhtem CaCl_2 -Gehalt ergab sich, daß die Segontin-Dosen $1 : 2 \times 10^6$ und $1 : 1 \times 10^6$ außer bei $P_A = 10 \text{ cm H}_2\text{O}$, auch bei $P_A = 30 \text{ cm H}_2\text{O}$ das Schlag-

volumen bzw. Minutenvolumen erhöhten. Dieses Ergebnis kam aber möglicherweise nur dadurch zustande, daß der hohe CaCl_2 -Gehalt diese sonst schon depressiv wirkenden Segontin-Konzentrationen noch nicht zur Wirkung kommen ließ. Die Schlagvolumenzunahme wäre dann unter Tyrode allein auch eingetreten; bei Leerversuchen wurde ja manchmal auch noch nach dem 2. Dehnungscyclus eine fortlaufende, geringe Verbesserung des Schlagvolumens beobachtet. Es bleibt aber trotzdem die Frage unbeantwortet, ob ein CaCl_2 -Gehalt von mehr als 0,03 % eine leistungssteigernde Wirkung des Segontins zur Folge gehabt hätte.

Es bestätigt sich also auch bei dieser Arbeit der von Z o n d e k /50/ aufgestellte Satz, daß allgemein Giftwirkungen an Zellen durch eine geänderte Ionenkombination eine Änderung in ihrer Intensität erfahren. Eine quantitative Verschiebung der sich antagonistisch gegenüberstehenden Ionen (Bsp.: Ca^{++} - K^+) kann den Erfolg einer "Giftwirkung" sowohl im synergistischen wie im antagonistischen Sinne beeinflussen.

Nun soll noch erörtert werden, ob der Alternans oder die Blockierung der Erregungsleitung eine Wirkung von Segontin war. Diese Erscheinungen treten ja auch bei der Digitalisvergiftung des Froschherzens und ganz allgemein beim Überschuß zweiwertiger Kationen in der Nährlösung und bei O_2 -Mangel auf.

Für die Entstehung des Alternans ist eine Störung des metabolen Zustandes des Herzens Voraussetzung; die Kontraktilität der Kammer und die Reizleitungsgeschwindigkeit nehmen nach Störung des metabolen Gleichgewichtes ab (d e B o e r /2/). Außerdem nimmt die Dauer des Refraktärstadiums der Kammer zu. Der Alternans ist

bei verschlechtertem metabolen Zustand ein günstigerer Rhythmus für den Zustand der Kammermuskulatur; er ist nur ein Übergang zum halbierten Rhythmus der Kammer.

Eine überraschende Erklärung für das Auftreten eines Alternans und 2:1-Blocks am Froschherzen fand K i s c h /22/, der eine Mg^{++} -Empfindlichkeit der Frösche von Ende Mai bis Mitte Juli beobachtete. Die Herzen blieben in einer Tyrode, die 0,01 % $Mg Cl_2$ enthielt (dieselbe Zusammensetzung hatte auch die für die Versuche dieser Arbeit verwendete Tyrode!), sofort oder nach kurzem Schlagen stehen, oder es traten sofort Alternans und Überleitungsstörungen (2:1 Rhythmus) auf. $CaCl_2$ -Erhöhung auf 0,03 bis 0,04 % konnte diese Wirkung nicht aufheben. (In der Zeit von Ende Mai bis Mitte Juli ist ja auch ein höherer $CaCl_2$ -Gehalt von 0,03 % erforderlich.) K i s c h konnte beweisen, daß diese Erscheinung nicht mit erhöhter Temperatur zusammenhing; eine Ursache für die Mg^{++} -Empfindlichkeit konnte er nicht angeben.

Der Alternans bei den Segontin-Versuchen trat aber auch schon im März auf und zeigte sich auch noch im August. Dagegen trat die Mg -Empfindlichkeit nach K i s c h plötzlich im Mai ein und verschwand ebenso abrupt wieder im Juli.

Auch Überschuß von Ca^{++} führt nach längerer Zeit (1 bis 2 Stunden) zum 2:1-Block. Mg - wie Ca -Salze fördern die Kontraktion und führen so schneller zur Erschöpfung. Im allgemeinen aber wirken nach K i s c h Ca^{++} und Mg^{++} antagonistisch. K^+ und Mg^{++} mindern die Kontraktilität. Ob ein Ca^{++} -Überschuß bei den in Segontin-Versuchen auftretenden Störungen beteiligt gewesen ist, läßt sich nicht beantworten, könnte jedoch vermutet werden, da bei Ver-

suchen mit 0,01 % CaCl_2 Alternans und Block viel seltener auftreten. Nach K i s c h kann eine am gleichen Herzen erfolgte Steigerung des CaCl_2 von 0,02 % auf 0,03 % Alternans und 2:1-Block hervorrufen. Andererseits müssen aber Herzen von Sommerfröschen mit einer mindestens 0,02 % CaCl_2 enthaltenden Nährlösung durchströmt werden, damit sie nicht hypodynam werden.

Mit großer Wahrscheinlichkeit aber bedingte das Segontin selbst durch Verlängerung der Refraktärphase und Verzögerung der Erregungsleitung den Alternans und die Blockade und wurde evtl. noch durch die zweiwertigen Kationen der Tyrode dabei unterstützt. In Leerversuchen wurde niemals ein Alternans oder gar ein 2:1-Block beobachtet.

Der Vergleich der in der Literatur angegebenen Digitalis-Wirkung mit der Segontin-Wirkung am Froschherz hat einige Parallelen ergeben. Man kann also ein Koronarthérapeuticum nicht immer nach seiner Wirkung am Froschherzen beurteilen. Es ist durch den Fortfall des supponierten eigentlichen Angriffspunktes - der Koronargefäße - nur noch eine direkte Wirkung auf die Kammermuskulatur und evtl. die Vorhöfe möglich. Unter anderen neuen, sog. coronarwirksamen Stoffen gibt es solche, die am isolierten Froschherzen eine negative (B u s c h und Mitarbeiter /8/) und solche, die eine positiv inotrope (W e z l e r /47/) Wirkung haben.

Die Wirkung von Segontin auf den Myokardstoffwechsel des Frosches hat keine bzw. auf kleine Dosen und bei niederem Druck nur eine geringfügige Verbesserung der Herzdynamik zur Folge. Die am Warmblüter teilweise beobachtete positive Inotropie könnte auf eine andere Reaktions-

weise des Warmblüterherzmuskels und auch indirekt über eine Erhöhung der Koronardurchblutung erklärt werden; denn eine direkte leistungssteigernde Wirkung auf den Herzmuskel hätte sich am Froschherzen klar ausdrücken müssen. Wahrscheinlich führt aber gerade die sympathikolytische Wirkung, d. h. die Abnahme der Herzleistung und des Minutenvolumens zu der gewünschten und auch festgestellten Verbesserung des Verhältnisses zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot am Herzmuskel.

VII. Zusammenfassung

- =====
1. Segontin, ein neuartiges Therapeuticum für Herz und Kreislauf, wurde in seiner Wirkung auf die Dynamik des isolierten, spontan schlagenden Froschherzens unter auxotonischen Bedingungen untersucht.
 2. Die Versuche wurden von März bis November an etwa 80 Herzen vorwiegend weiblicher Esculenten durchgeführt.
 3. Es wurden nach der Methodik N e u r o t h - W e z l e r die Wirkungen verschiedener Segontin-Konzentrationen in aufeinanderfolgenden Dehnungs-cyclen in einem Bereich des arteriellen Belastungsdruckes von 5 bis 50 cm H₂O an jeweils einem Herzen untersucht. Die Tyrode enthielt verschiedenen CaCl₂-Gehalt (0,01 %, 0,02 % und 0,03 %).
 4. Gegenüber dem Kontrollwert in Tyrode ergab sich: Je nach Dosis und in Abhängigkeit vom Druck war Segontin entweder unwirksam oder es hatte eine leicht positiv oder negativ inotrope Wirkung.
 5. Eine positive Inotropie hatten die Dosen $1 : 2 \times 10^{-6}$ und $1 : 1 \times 10^{-6}$ nur bei niedrigen Füllungsdrucken und bei hohem CaCl₂-Gehalt zur Folge; in diesen Fällen vergrößerte sich bei den Drucken $P_A = 5$ und 10 cm H₂O die Anfangsfüllung V_A , während V_R unverändert blieb.
 6. Die negativ inotrope Wirkung (Abnahme des Schlagvolumens durch Zunahme des Restvolumens bei verminderter Frequenz) trat je nach Druckhöhe bei einem

CaCl_2 -Gehalt von 0,03 % mit folgenden Konzentrationen ein:

- a) bei $P_A = 10 \text{ cm H}_2\text{O}$ unter der Dosis $1 : 2,5 \times 10^5$
- b) bei $P_A = 30 \text{ cm H}_2\text{O}$ unter der Dosis $1 : 5 \times 10^5$
- c) bei $P_A = 50 \text{ cm H}_2\text{O}$ unter der Dosis $1 : 1 \times 10^6$

Bei niedrigen Drucken trat die depressive Wirkung also erst unter stärkeren Konzentrationen auf.

- 7. Bei niedrigerem CaCl_2 -Gehalt als 0,03 % wirkten schon schwächere Konzentrationen negativ inotrop.
- 8. Unter stärksten Konzentrationen traten A. V.-Überleitungsstörungen und Verlängerung der Refraktärphase auf.
- 9. Herbstfrösche waren gegen Segontin weniger empfindlich.
- 10. Zur Kontrolle werden die Ergebnisse mit sog. "Tyrode-Leerversuchen" verglichen. Auch werden ihnen anhand der Literatur über Digitalis die Wirkungen von Digitalis am Froschherzen gegenübergestellt.

VIII. Literaturverzeichnis

=====

- / 1/ Boer, S. de: Arch. neerl. Phys. 2, 352 (1918)
- / 2/ Boer, S. de: Pflügers Arch. 192, 183 (1921)
- / 3/ Böhm, R.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 75,
230 (1924)
- / 4/ Braasch, W. u. Fleck, D.: Arzneim.-Forsch. 11,
336 (1961)
- / 5/ Brandschwede, S.: Med. Welt 35, 1781 (1960)
- / 6/ Bruns u. Rosenkranz: Zschr. exp. Med. 49, 430 (1926)
- / 7/ Burmann, J.: Med. Welt, 4, 188 (1961)
- / 8/ Busch, E., Langenecker, H. u. Richter, H.: Arzneim.-
Forsch. 10, 915 (1961)
- / 9/ Douglas, R. C., Armengol, V. u. Talenik, J.: Acta
physiol. Lat.-amer. 10, 205 (1960)
- /10/ Frank, O.: Sitz.d. Ges. f. Morph. u. Physiol. 1897
- /11/ Gerstner, K.: Wiener Med. Wschr. 32/33, 529 (1961)
- /12/ Geßner, O.: Die Gift- u. Arzneipflanzen von Europa,
Heidelberg 1958
- /13/ Gros, O.: Arch. exp. Path. u. Pharm. 71, 371 (1913)
- /14/ Groth, S.: Ärztl. Forschung 1, 38 (1961)
- /15/ Handovsky: Arch. exp. Path. u. Pharm. 97, 171 (1923)
- /16/ Helbig, J.: Münch. Med. Wschr. 2, 100 (1961)
- /17/ Hengst, W.: Med. Diss., Frankfurt/M. 1954
- /18/ Heyck, H.: Med. Klin. 56, 1327 (1961)
- /19/ Issekutz, B. von: Pflügers Arch. 198, 429 (1923)
- /20/ Junkmann, K.: Arch. exp. Path. u. Pharm. 96, 63 u. 76
(1922)
- /21/ Kisch, B.: Handb. d. norm. u. path. Physiol. VII,
1. Teil, 712 (1926)
- /22/ Kisch, B.: Arch. exp. Path. u. Pharm. 137, 116 (1928)
Kisch, B.: Der Herzalternans, Erg. d. Kreislauff.
Band II, Dresden
- /23/ Kochsiek, K., Bretschneider H. J. u. Scheler, F.:
Arzneimittel-Forsch. 10, 576 (1960)

- /24/ Lauenroth, G.: Med. Klin. 55, 1434 (1960)
- /25/ Lendle, L.: Handb. d. exp. Pharm., Erg. Werk,
I. Band, Berlin 1935
- /26/ Lindner, E.: Arzneimitt.-Forsch. 10, 569 u. 573
(1960)
- /27/ Lippmann, H. G.: Pflügers Arch. 274, 12 (1961)
- /28/ Menzel, M.: Therap. Gegenw. 99, 432 (1960)
- /29/ Michel, D.: Med. Klin. 55, 1428 (1960)
- /30/ Neuroth-Schmitt, G.: Z. f. Kreislaufforschung 46,
249 (1957)
- /31/ Neuroth, G. u. Wezler, K.: Pflügers Arch. 255, 93
(1952)
- /32/ Neuroth-Schmitt, G. u. Wezler, K.: Arzneim.-Forsch.
9, 193 (1959)
- /33/ Neuroth, G., Wezler, K. u. Sieglitz, G.: Arch. exp.
Path. u. Pharm. 220, 378 (1953)
- /34/ Niedner, R.: Taschenb. d. Digitalistherapie,
Stuttgart, Thieme-Verlag 1961
- /35/ Pietrowski: Arch. exp. Path. u. Pharm. 81, 35 (1917)
- /36/ Overkamp, H.: Med. Klin. 55, 1423 (1960)
- /37/ Ratschow, M. u. Schoop, W.: Med. Klin. 55, 1421 u.
1436 (1960)
- /38/ Sahm, F.: Med. klin. 55, 1426 (1960)
- /39/ Schöne, H. H. u. Lindner, E.: Arzneim.-Forsch. 10,
583 (1960)
- /40/ Schulze-Bergmann, G. u. Genthoff, H.: Med. Klin. 55,
1432 (1960)
- /41/ Stauch, M.: Zschr. f. Kreislaufforschg. 49, 986 (1960)
- /42/ Straub, W.: Zschr. f. exp. Path. u. Ther. 1 (1905)
- /43/ Straub, W.: Handb. d. exp. Pharmakol. II/2, 1355 (1924)
- /44/ Thieme, H. J.: Therap. Gegenw. 10, 507 (1961)
- /45/ Trendtel, F.: Ärztl. Praxis 11, 644 (1961)
- /46/ Voelkel, A.: Med. Klin. 55, 1433 (1960)

- /47/ Wezler, K.: Arzneim.-Forsch. 11, 943 (1961)
- /48/ Wezler, K.: Arzneim.-Forsch. 8, 177 (1958)
- /49/ Wezler, K. u. Stauch, M.: Arch. f. Kreislaufforsch.
31, 158 (1959)
- /50/ Zondek, S. G.: Arch. exp. Path. u. Pharm. 87, 342
(1920)
- /51/ Böhm, C., Schlepper, H. u. Witzleb, E.: Dtsch. Med.
Wschr. 52, 1405 (1960)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. K. Wezler für die Überlassung des Themas sowie für seine hilfreiche Führung durch die Arbeit herzlich danken.

Gleichzeitig gilt mein Dank Herrn Dr. M. Stauch für seine Unterstützung.

L e b e n s l a u f

Am 29. Juni 1936 wurde ich als Sohn des Dentisten Friedrich Horn und seiner Ehefrau Maria, geborene Berk, in Murrhardt/Württ. geboren.

Hier besuchte ich bis 1946 die Volksschule und bis 1952 die Oberschule für Jungen. Im Februar 1955 bestand ich auf dem Gymnasium in Backnang/Württ. die Reifeprüfung. Zum Studium der Zahnheilkunde immatrikulierte ich mich im Sommersemester 1955 an der J. W. Goethe-Universität in Frankfurt/Main. Dasselbst schloß ich im Juli 1960 dieses Studium mit dem Staatsexamen ab.

Von September 1960 an war ich als Assistent in zahnärztlicher Praxis in Hanau/Main bzw. bin seit Februar 1962 in Waiblingen/Württ. tätig.

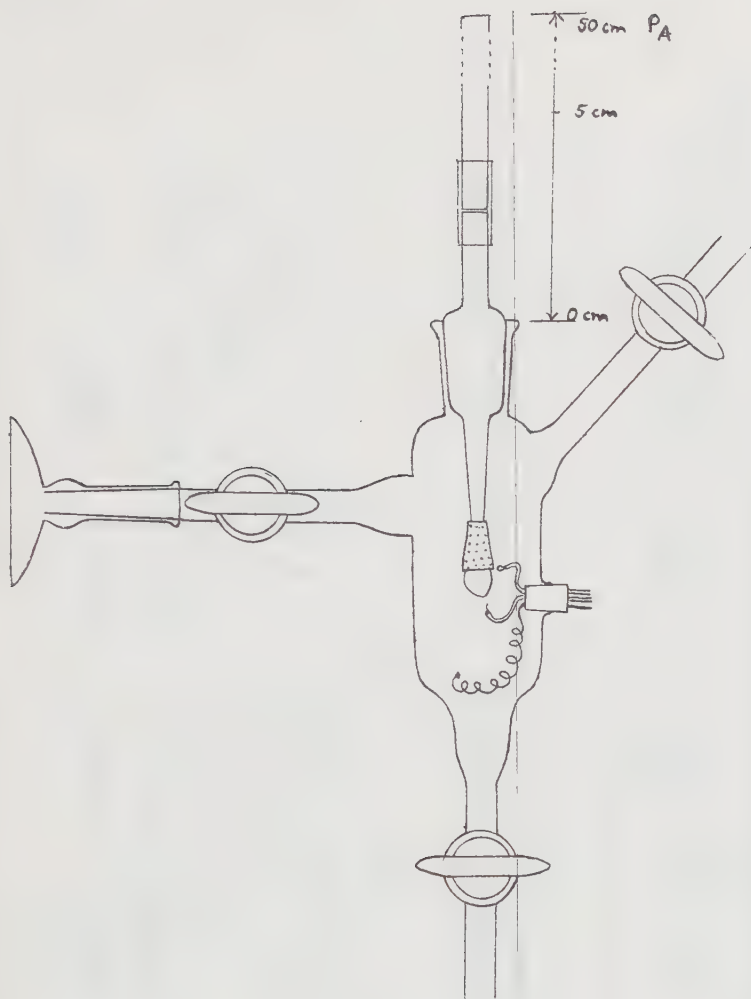


Abb. 1: Apparatur zur Volumregistrierung und zur Aufnahme des Ekg des isolierten Froschherzens. (Beschreibung siehe Text).

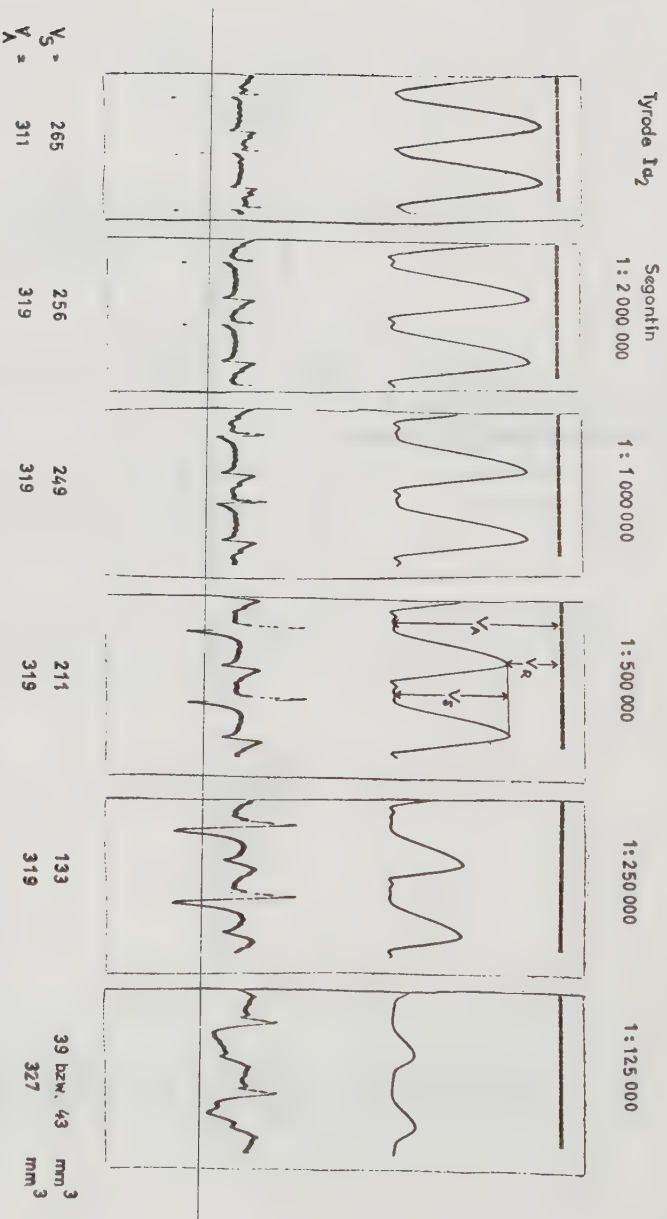


Abb. 2 Originalkurven der isotonischen Kontraktionen des Herzens von V 38 (Tyrode mit 0,02 % CaCl₂) unter Tyrode und verschiedenen Segontin-Konzentrationen jeweils registriert bei $P_A = 30 \text{ cm H}_2\text{O}$. (Zeitschreibung = $\frac{1}{5} \text{ sec}$)

V 30; R. esc. $\dot{Q}$; 90 mg; 0,02 % CaCl_2

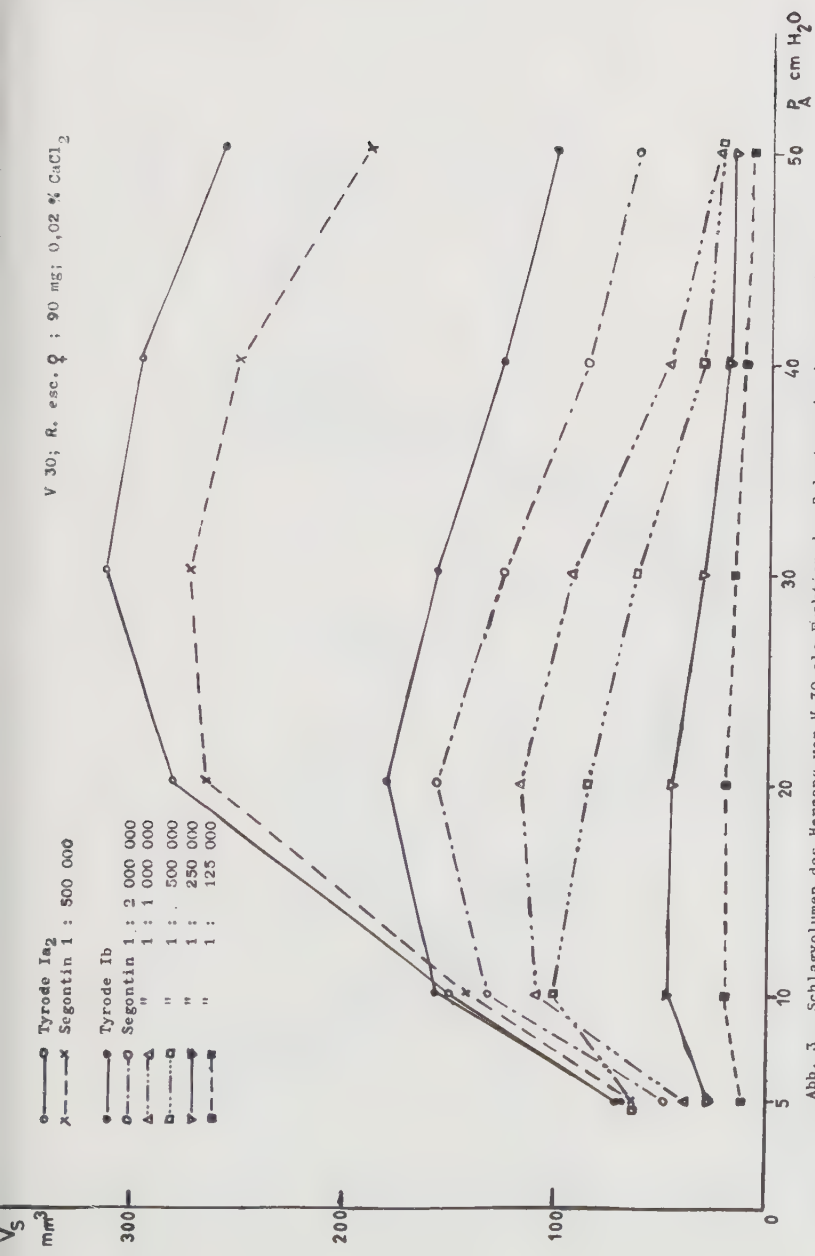


Abb. 3 Schlagvolumen des Herzens von V 30 als Funktion des Belastungsdruckes p_A unter der Wirkung von Tyrode und verschiedenen Segontin-Dosen.

P
cm
H₂O

V 52; R. esc. p; 61 mg

Tyrode 0,03 % CaCl₂

- Tyrode Ia₂
- x Segontin 1 : 2 x 10⁶
- o " 1 : 1 x 10⁶
- Δ " 1 : 5 x 10⁵
- " 1 : 2,5 x 10⁵
- ▽ " 1 : 1,25 x 10⁵



Abb. 4

V des Herzens von V 52 als Funktion von P_A unter Tyrode und 5 verschiedenen Segontin-Dosen

V_A mm³

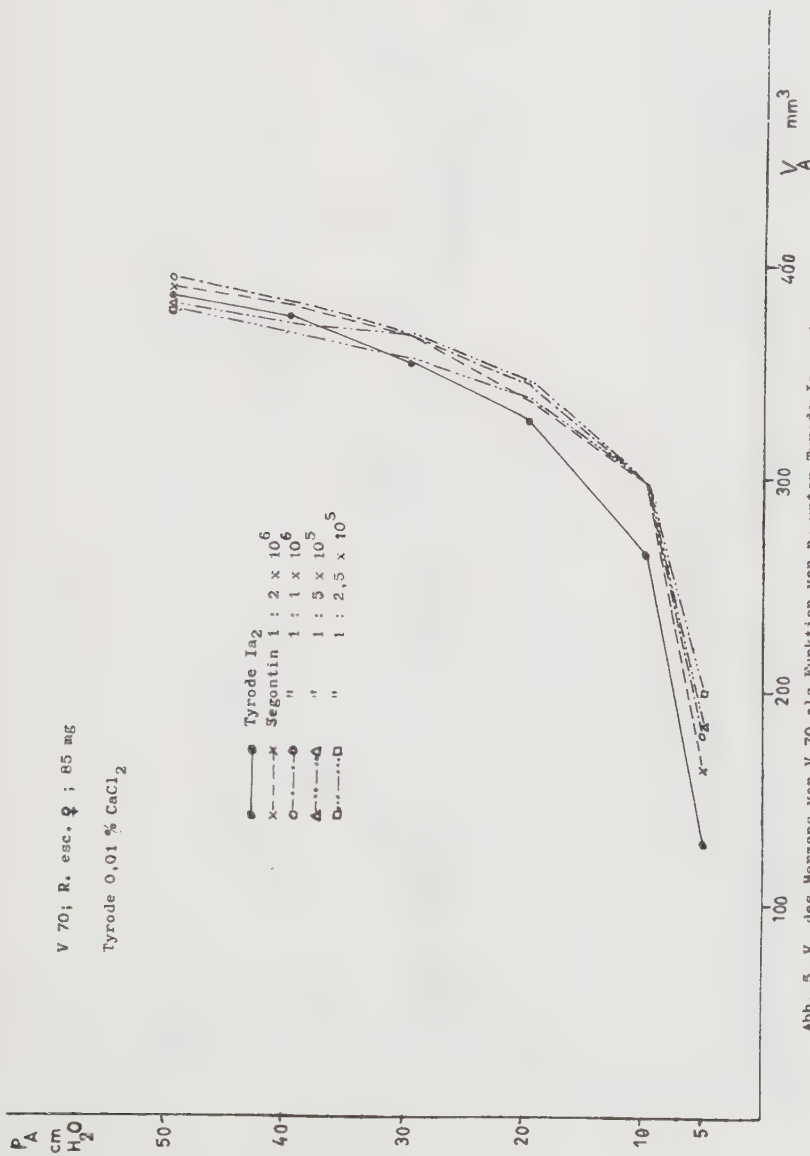
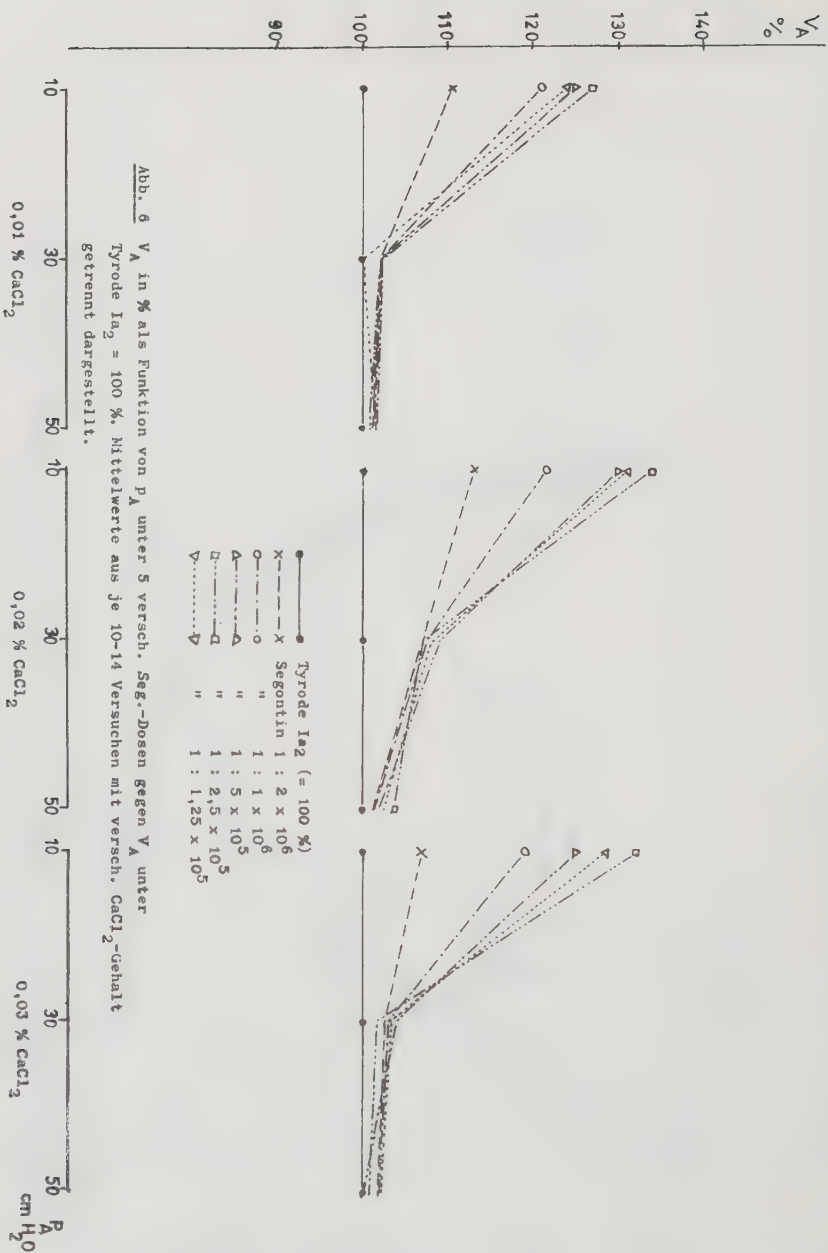


Abb. 5 V_A des Herzens von V 70 als Funktion von P_A unter Tyrode Ia₂ und
 4 verschiedenen Segontin-Konzentrationen.



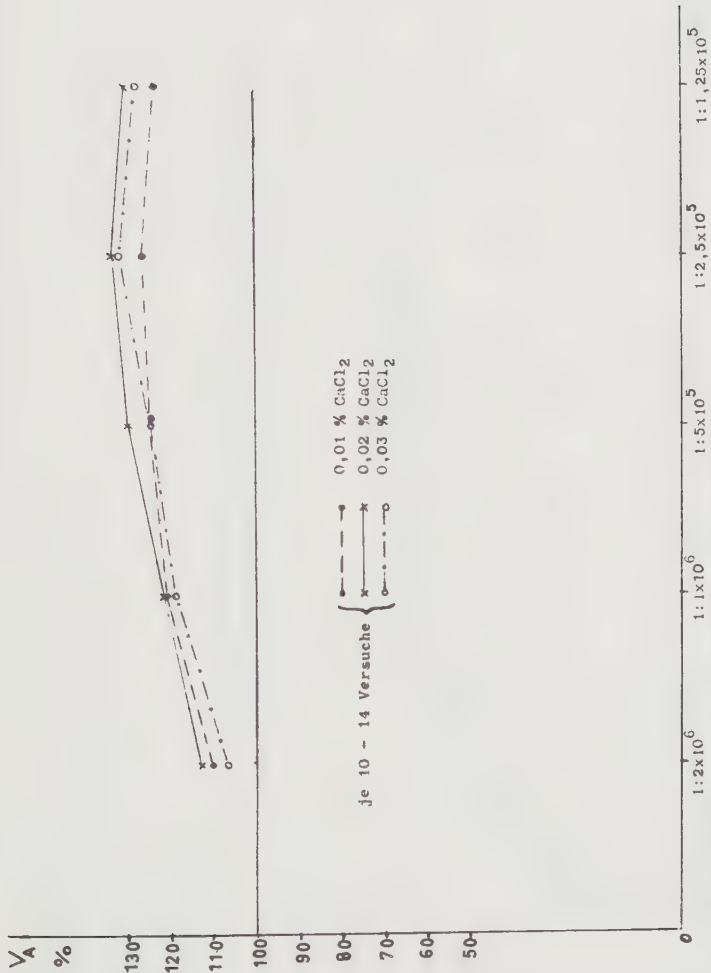


Abb. 7 V_A in % unter 5 versch. Segontin-Dosen gegenüber V_A unter Tyrode Ia₂ = 100 % bei jeweils konstantem p_A = 10 cm H_2O in Mittelwerten von je 10-14 Vers. mit unterschiedl. CaCl_2 -Gehalt (0,01; 0,02; 0,03%) der Tyrode

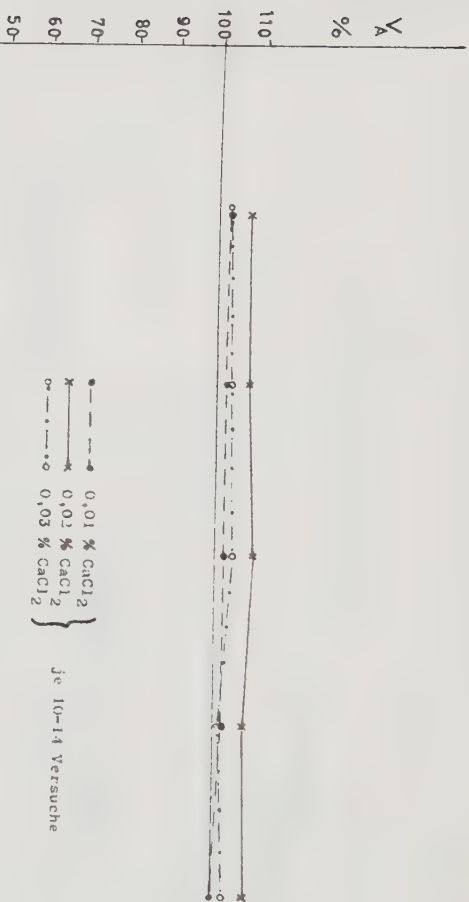


Abb. 8 V_A in % unter 5 versch. Seg.-Dosen gegenüber V_A unter Tyrode = 100 % bei jeweils konstantem $p_A = 30$ cm H_2O in Mittelwerten von je 10-14 Versuchen mit unterschiedlichem CaCl_2 -gehalt (0,01; 0,02; 0,03 %) der Tyrode.

V 56; R. esc. ϕ ; 64 mg; 0,05 % CaCl_2

● Tyrode Ia_2
 x Segontin 1 : 2 x 10^6
 o " 1 : 1 x 10^6
 Δ " 1 : 5 x 10^5
 □ " 1 : 2,5 x 10^5
 ▽ " 1 : 1,25 x 10^5

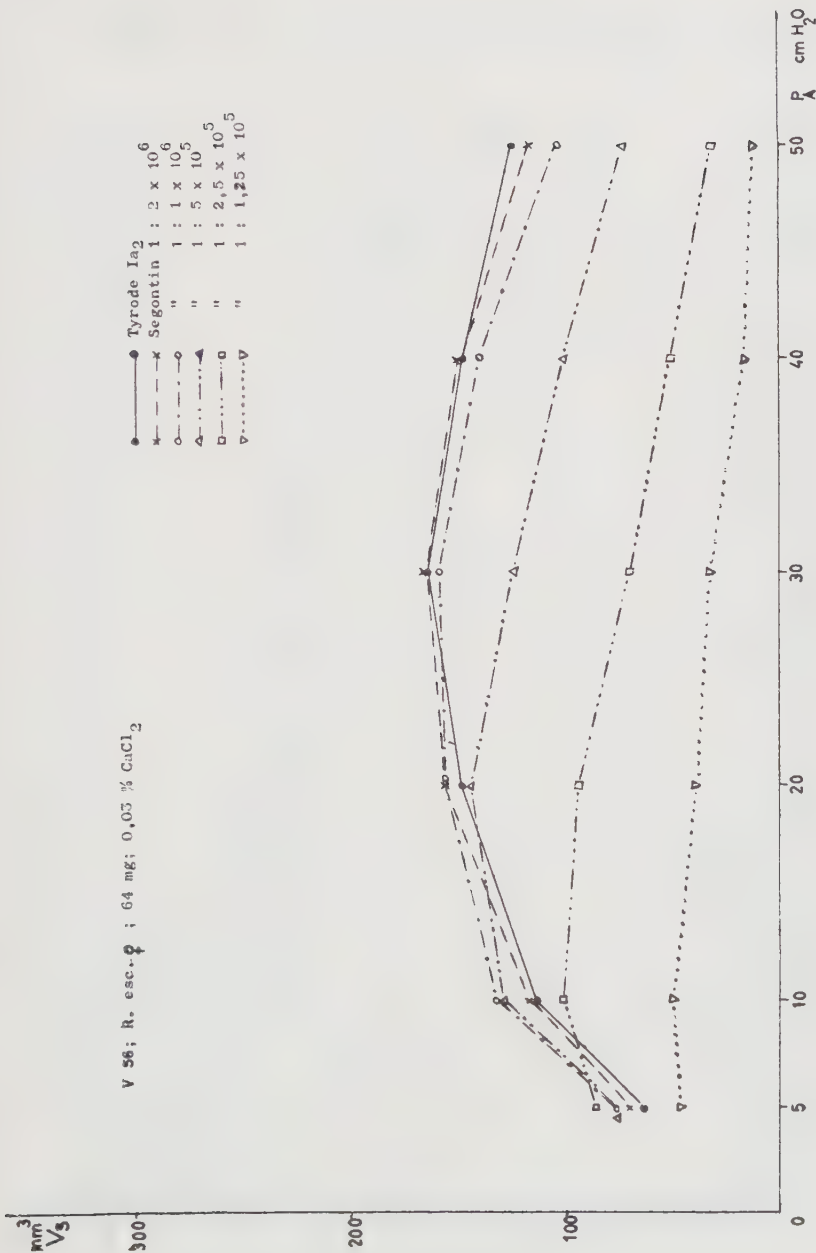


Abb. 9 V_5 als Funktion von p_A in V 56 unter Tyrode Ia_2 und 5 versch. Seg.-Dosen

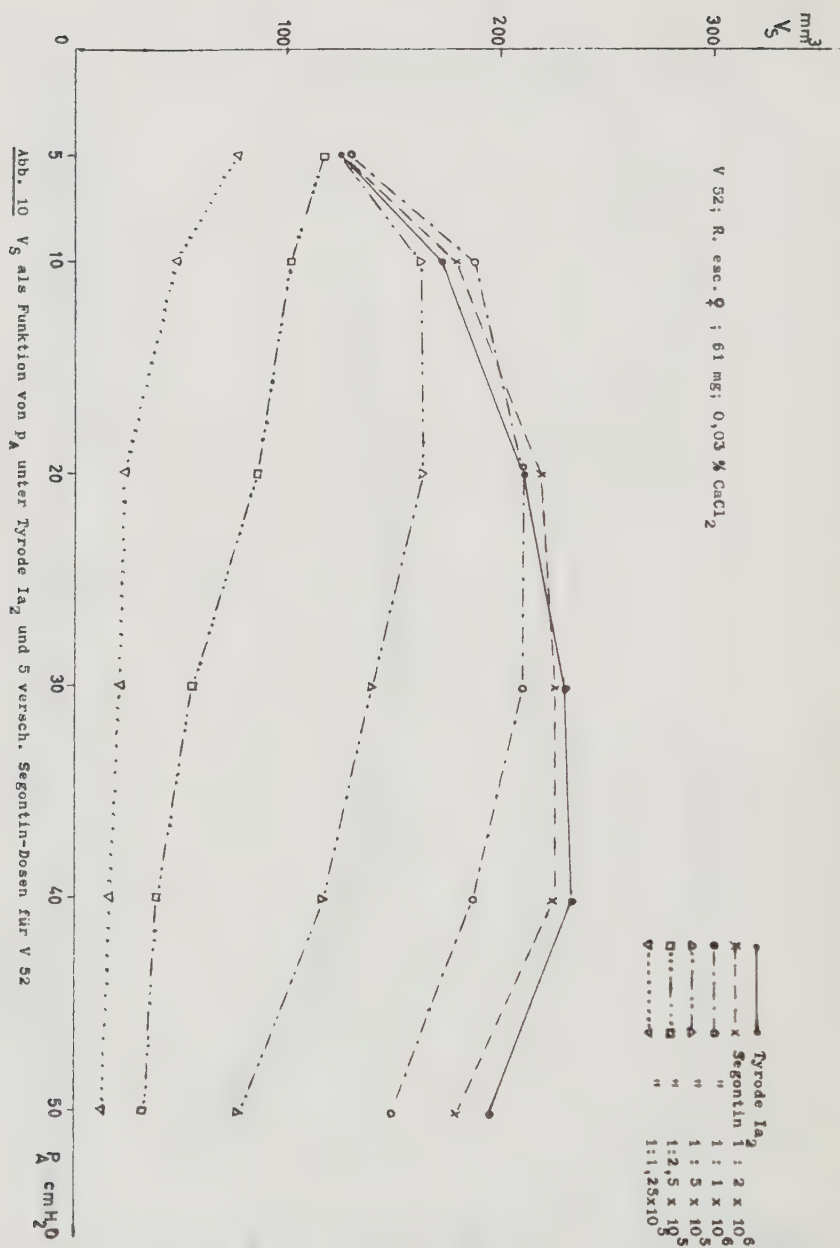
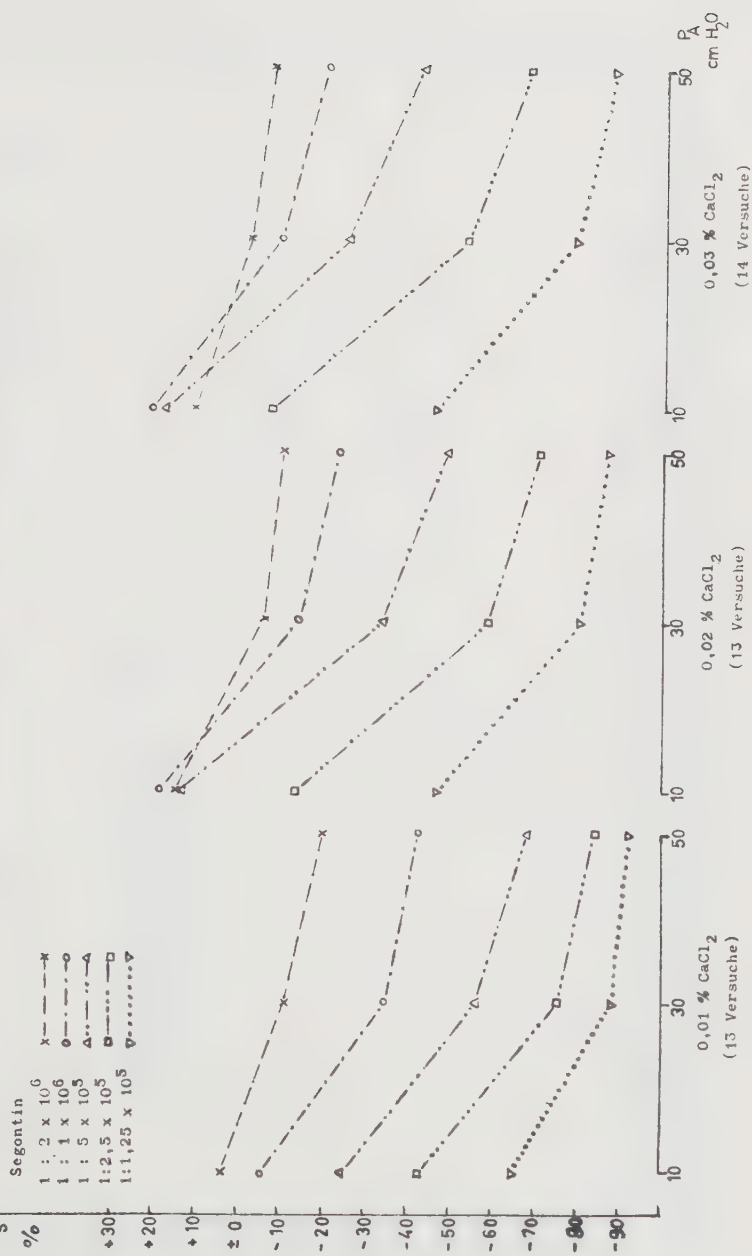


Abb. 11 Die Wirkung verschiedener Segontin-Konzentrationen auf das Schlagvolumen. ΔV_S % gegen Tyrode Ia_2 als Funktion von $P_A = 10, 30$ und 50 cm H_2O in Mittelwerten aus je 13 Versuchen mit verschiedenem $CaCl_2$ -Gehalt der Tyrode in getrennter Darstellung.



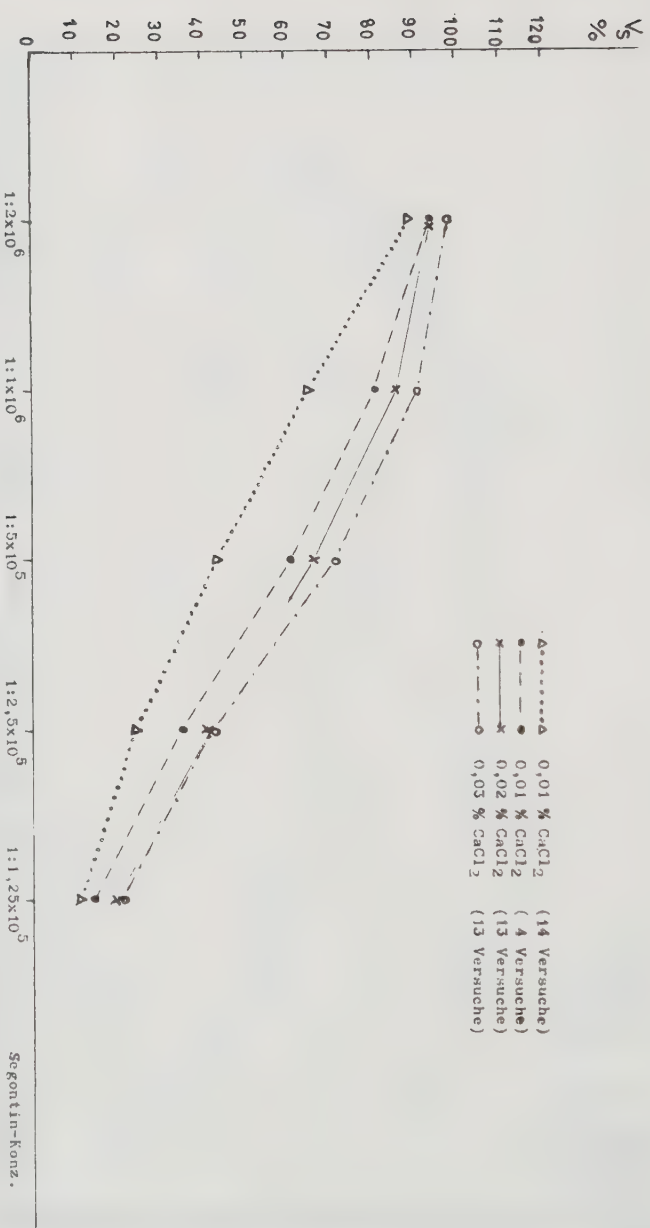


Abb. 12/a V_S in % unter versch. SeG-Dosen gegenüber V_S unter Tyrode Iag = 100 % jeweils bei $p_A = 70$ cm H_2O in Mittelwerten von je 13 Versuchen mit versch. $CaCl_2$ -Gehalt der Tyrode (4 Versam. 0,01 % $CaCl_2$ gesondert)



Δ 0,01 % CaCl_2 14 Versuche
 $\bullet$ --- 0,01 % CaCl_2 4 Versuche
 $\times$ --- 0,02 % CaCl_2 13 Versuche
 $\circ$ --- 0,03 % CaCl_2 13 Versuche

Abb. 12/b $\frac{\Delta V_S}{12/b}$ ΔV_S % unter versch. Seg.-Konz. gegen Tyrode Ia2 jeweils bei $p_A = 10 \text{ cm H}_2\text{O}$ in Mittelwerten von je 13 Versuchen mit unterschiedlichem CaCl_2 -Gehalt der Tyrode (4 Vers. mit 0,01 % CaCl_2 gesondert)

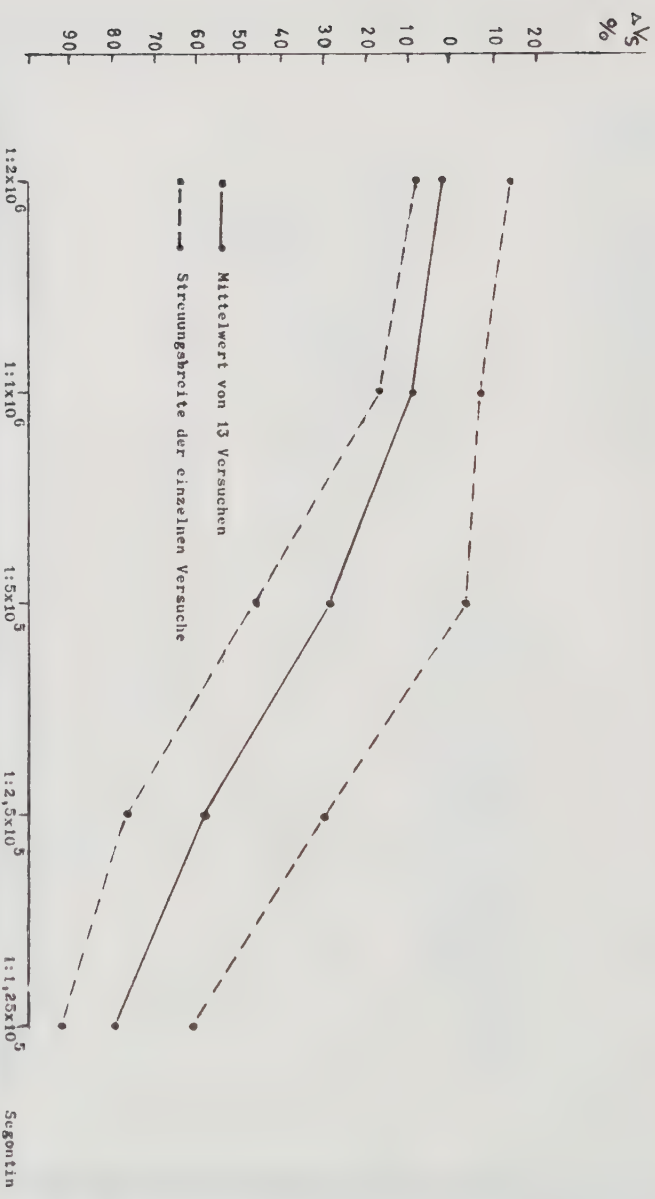
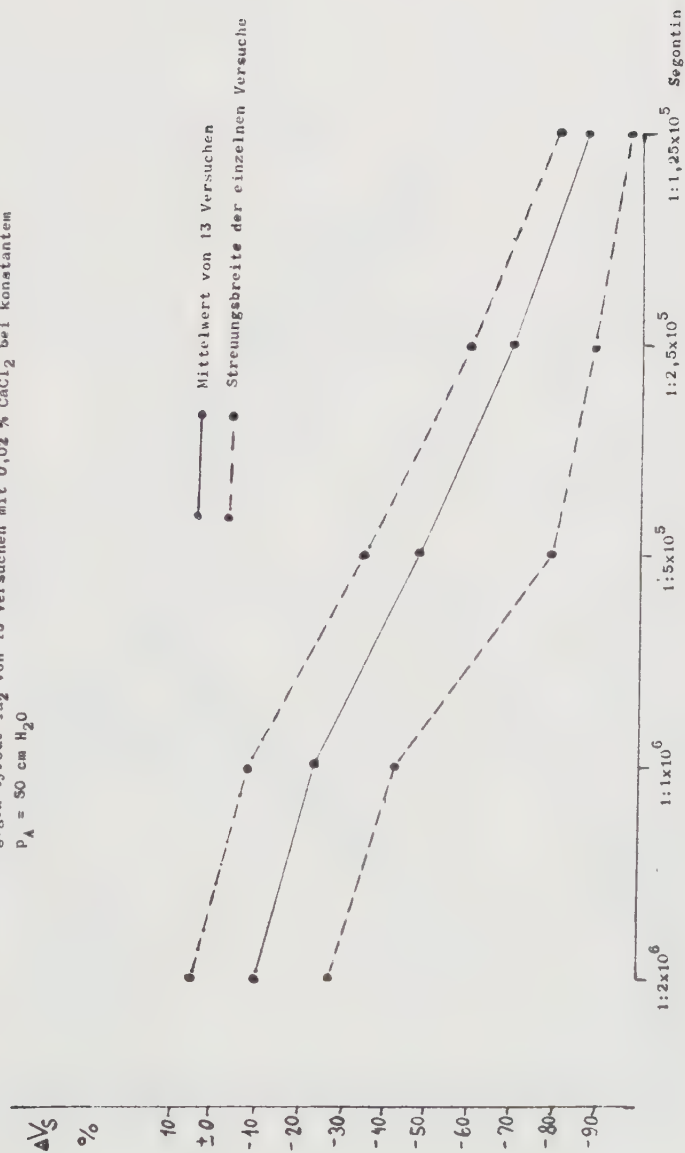


Abb. 13/a Mittelwerte und Streuungsbreite von $\Delta V/V$ % unter versch. Seg.-Konz. gegen Tyrode Ia2 von 13 Versuchen mit 0,03 % CaCl_2 bei konstantem $p_A = 30 \text{ cm H}_2\text{O}$

Abb. 13/b Mittelwerte und Streuungsbreite von ΔV_S % unter versch. Seg.-Konz.
 gegen Tyrode Ia₂ von 13 Versuchen mit 0,02 % CaCl_2 bei konstantem
 $p_A = 50 \text{ cm H}_2\text{O}$



V_S
mm³

V 73; R. esc. ϕ : 100 mg; 0,03 % CaCl_2

- | | | |
|-----|----------------------------------|--|
| ●—● | Tyrode Ia ₂ | |
| x—x | Segontin 1 : 2 × 10 ⁶ | |
| ○—○ | " 1 : 1 × 10 ⁶ | |
| △—△ | " 1 : 5 × 10 ⁵ | |
| □—□ | " 1 : 2,5 × 10 ⁵ | |
| ▽—▽ | " 1 : 1,25 × 10 ⁵ | |

$$S_K = X; Y = 0$$

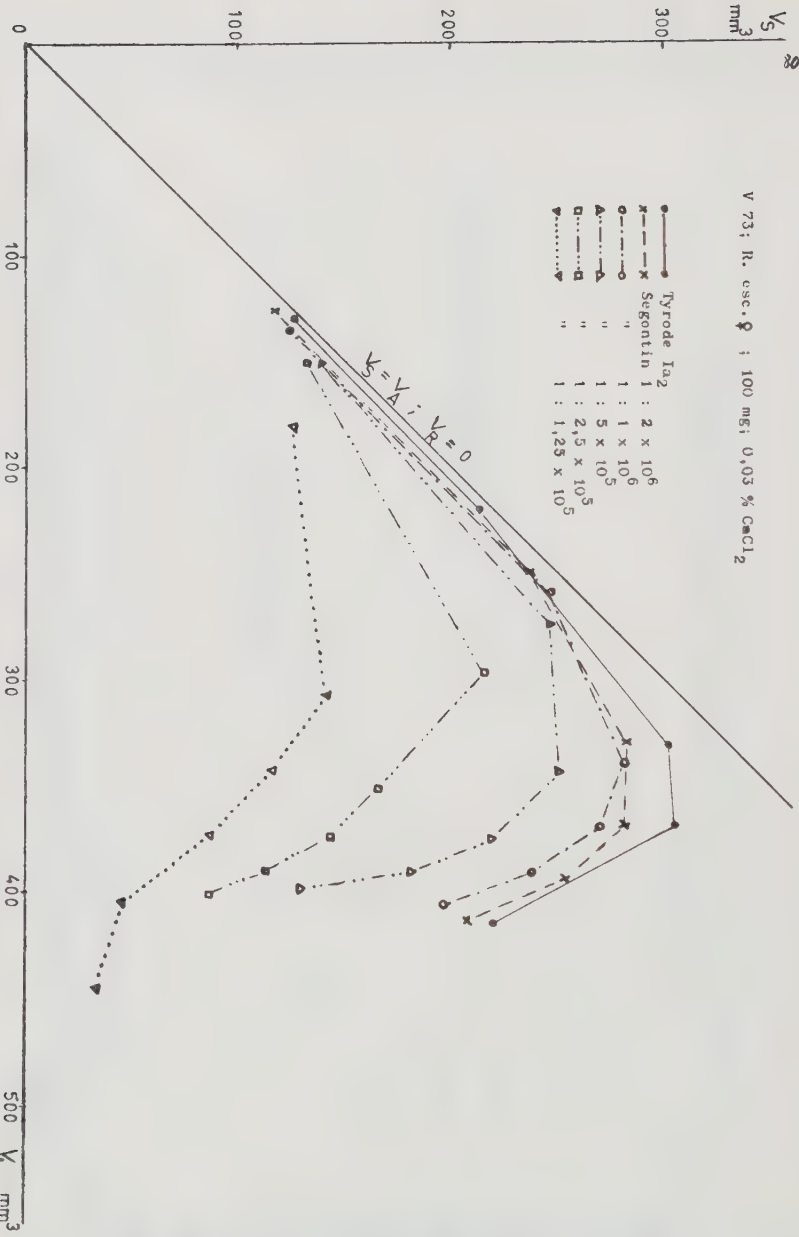


Abb. 14 V_S als Funktion von V_A in Versuch 73 unter Tyrode Ia₂ und 5 versch. Segontin-Dosen

V 59; R; esc. ♀; 62 mg; 0,03 % CaCl_2

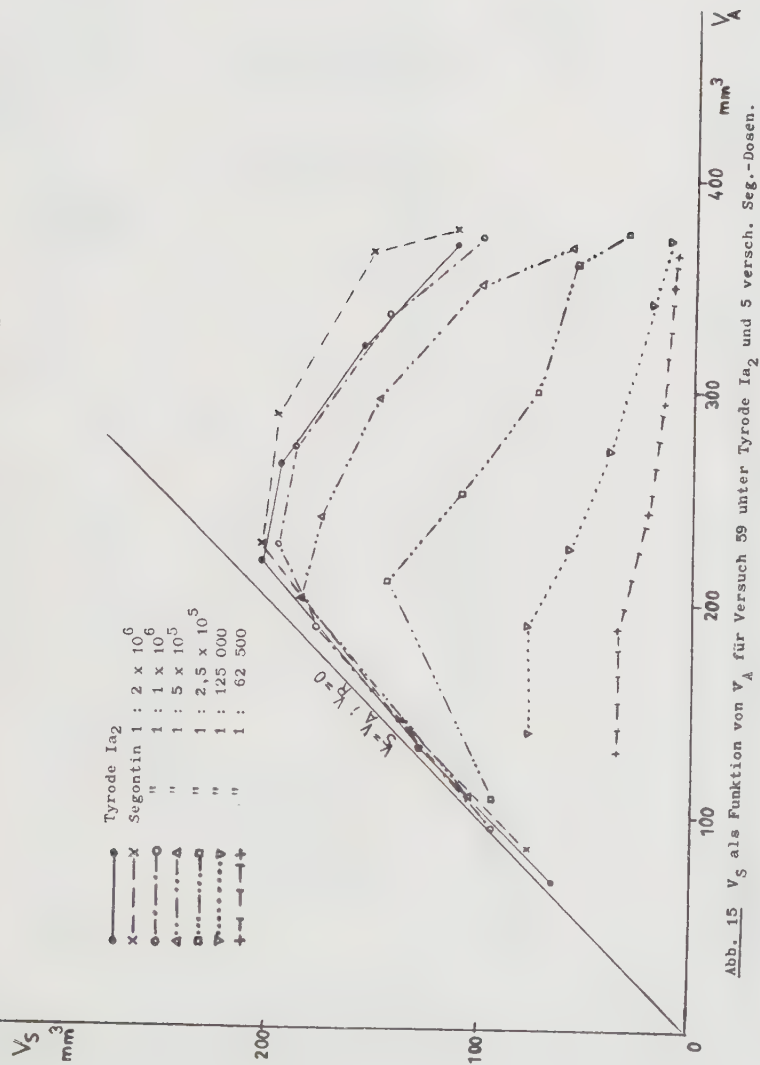


Abb. 15 V_S als Funktion von V_A für Versuch 59 unter Tyrode Ia₂ und 5 versch. Seg.-Dosen.

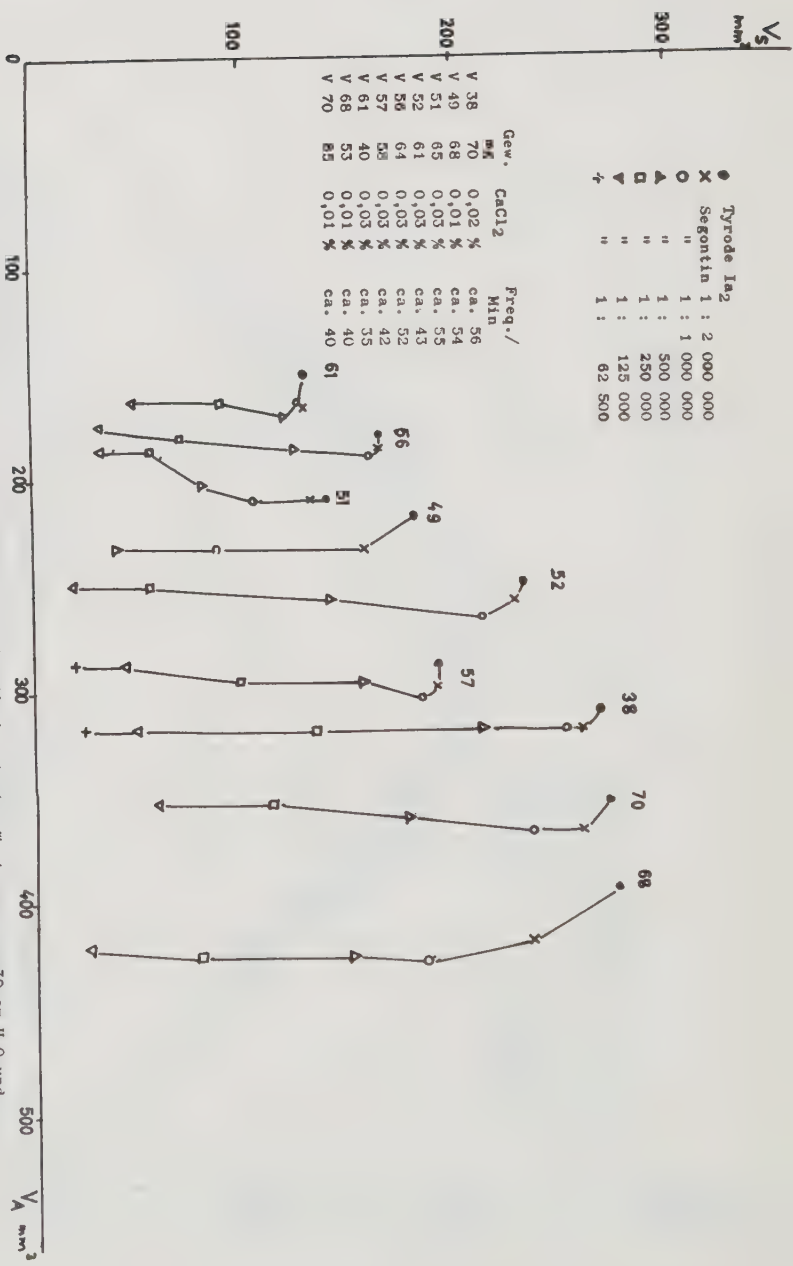


Abb. 17 V-S-Werte aus 9 verschiedenen Versuchen bei jeweils konstantem Wert von $p_0 = 30$ cm H₂O und annähernd konstantem V_A über einen großen Bereich der enddiastolischen Füllung V_A (großer Tonusbereich).

$\Delta V_{SA} \%$

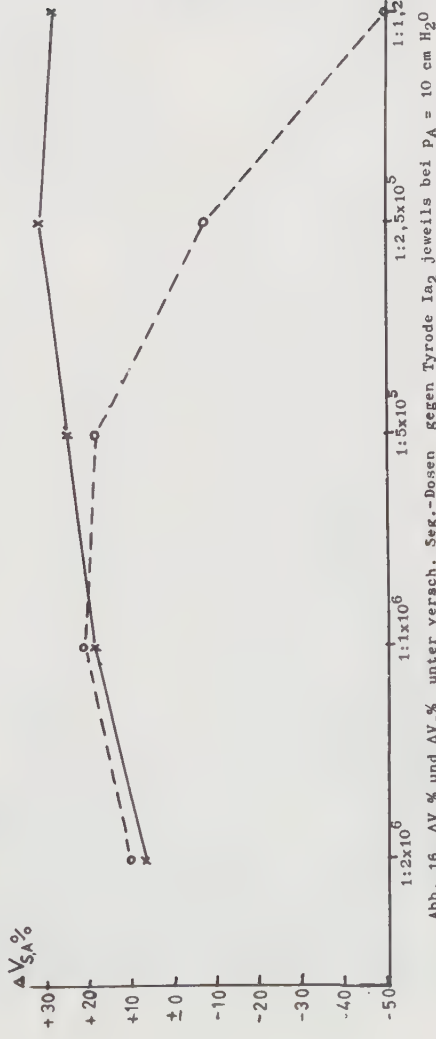
Mittelwerte aus
Versuchen mit
0,02 % CaCl_2

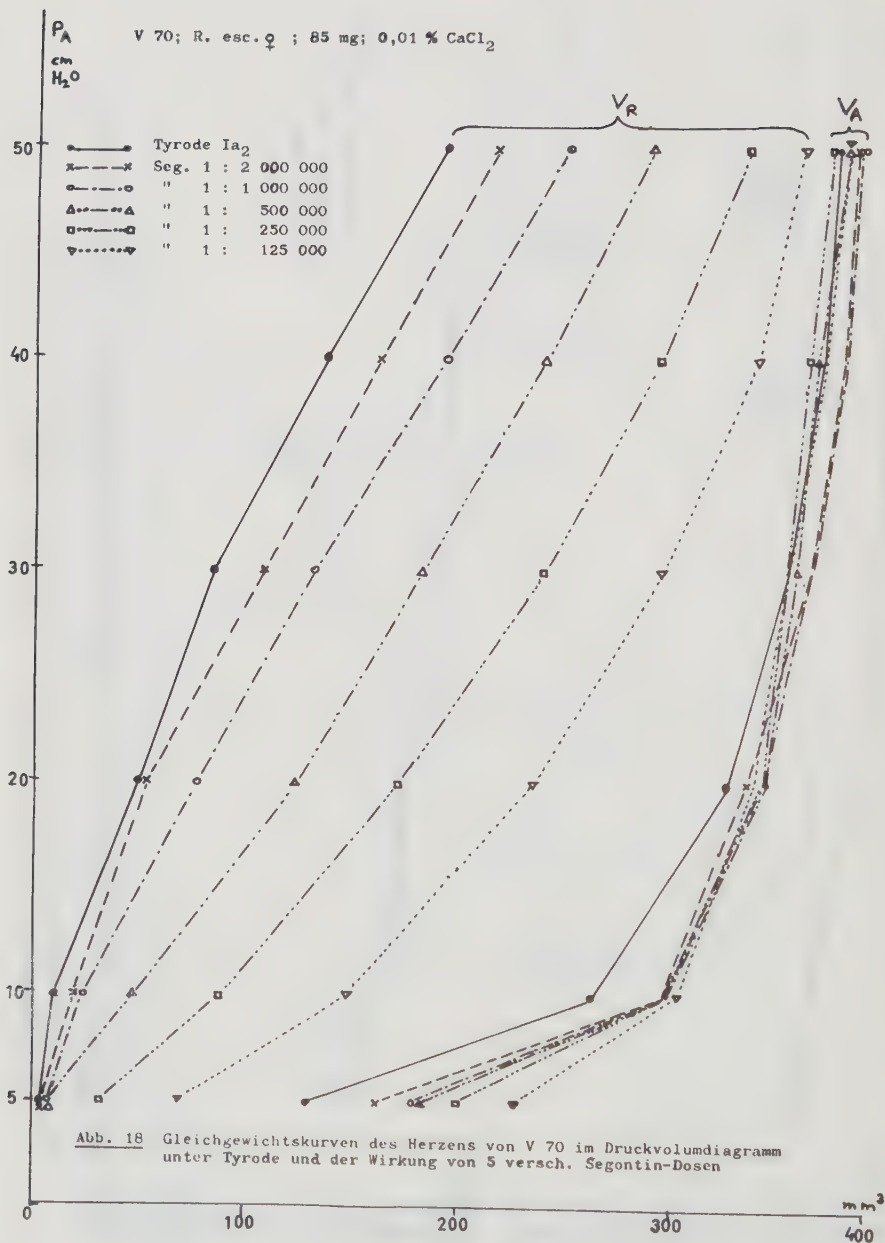
x ——— x V_A
o - - - o V_S

 $\Delta V_{SA} \%$

Mittelwerte aus
Versuchen mit
0,03 % CaCl_2

Abb. 16 $\Delta V_A \%$ und $\Delta V_S \%$ unter versch. Seg.-Dosen gegen Tyrode Ia₂ jeweils bei $p_A = 10 \text{ cm H}_2\text{O}$
in Mittelwerten von je ca. 10 Versuchen mit 0,02 % und 0,03 % CaCl_2





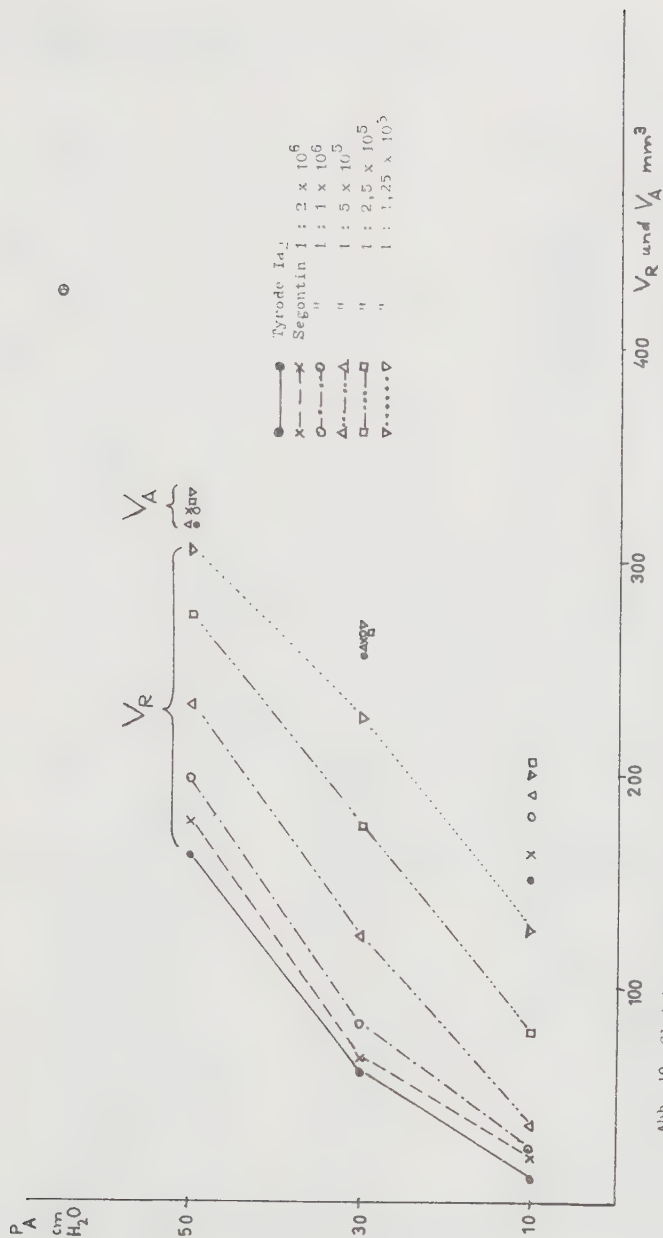


Abb. 19 Gleichgewichtskurven in Mittelwerten von 13 Versuchen mit 0,05 % CaCl_2 unter Tyrode Ia₂ und der Wirkung von 5 versch. Segontin-Dosen; dargestellt im Druckvolumendiagramm.

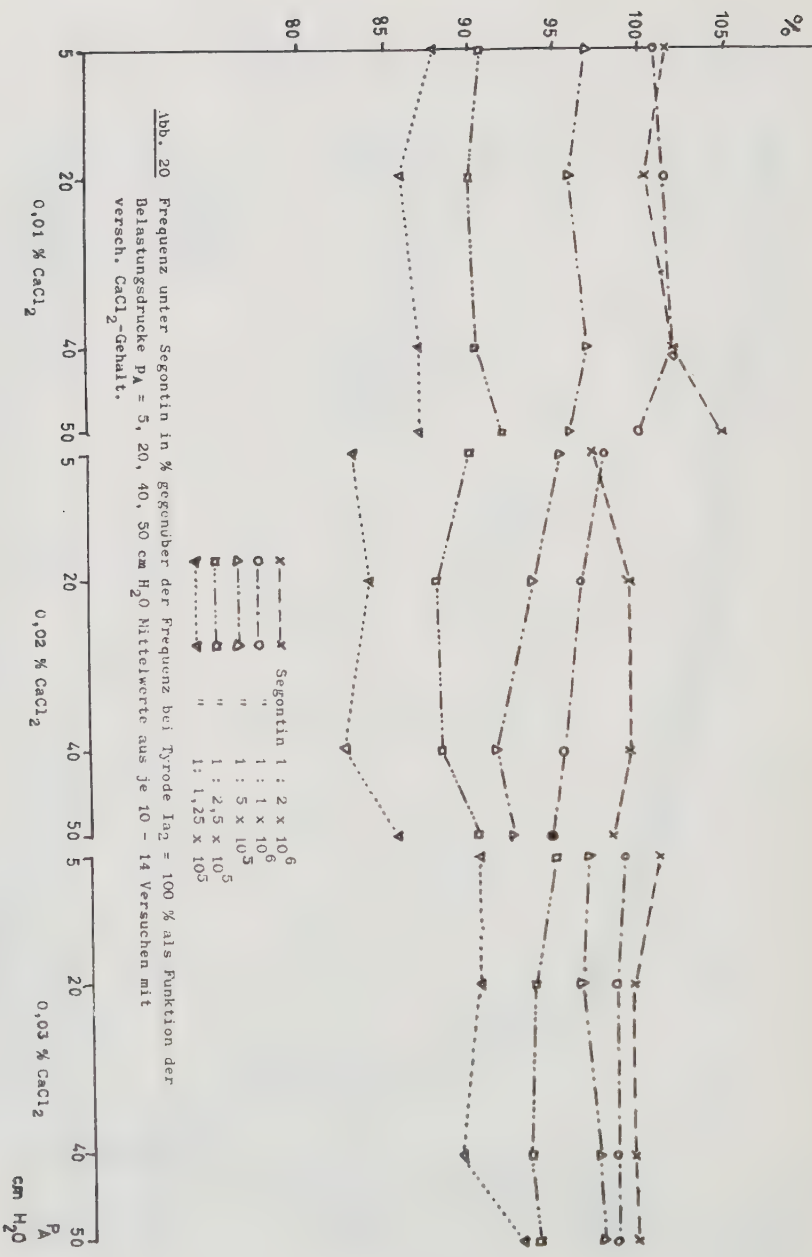


Abb. 20 Frequenz unter Segontin in % CaCl_2 gegenüber der Frequenz bei Tyrode I_{aq} = 100 % als Funktion der Belastungsdrücke P_A = 5, 20, 40, 50 cm H_2O Mittelwerte aus je 10 - 14 Versuchen mit versch. CaCl_2 -Gehalt.

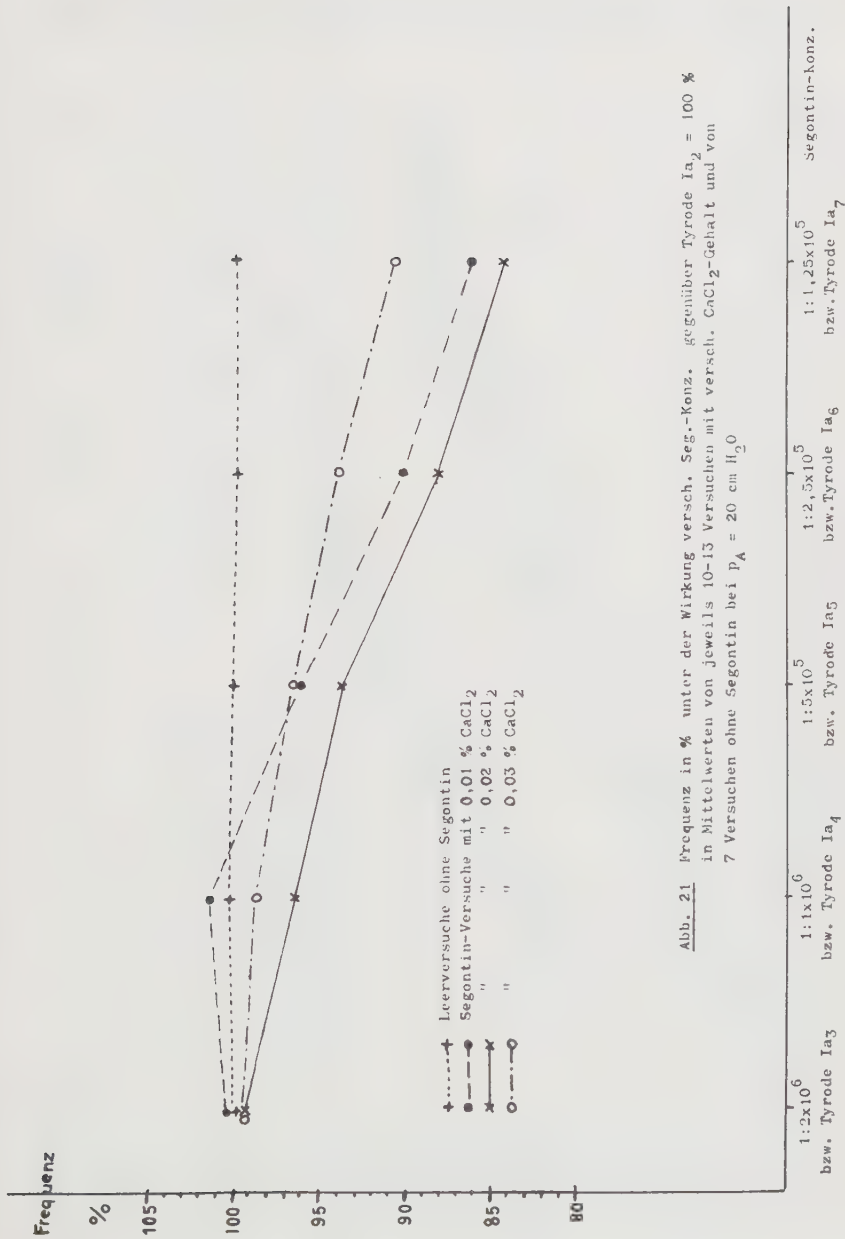


Abb. 21 Frequenz in % unter der Wirkung versch. Seg.-Konz. gegenüber Tyrode Ia₂ = 100 % in Mittelwerten von jeweils 10-13 Versuchen mit versch. CaCl_2 -Gehalt und von 7 Versuchen ohne Segantin bei $P_A = 20 \text{ cm H}_2\text{O}$

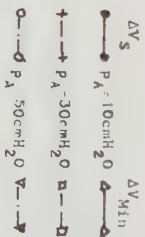


Abb. 22

ΔV_5 % und $\Delta V_{10\text{m}}$ % unter versch. Seginin-Dosen gegenüber Tyrode 12g in Mittelwerten aus 12 Versuchen mit 0,02 % CaCl_2 freiont für $p_A = 10$, 30 und 50 cm H_2O

	1:2x10 ⁶	1:1x10 ⁶	1:5x10 ⁵	1:2,5x10 ⁵	1:1,25x10 ⁵	Seginin

ΔV_{Min}
%

Tyrod-
Leerversuche { • ———— • 7 eigene Versuche
+ ———— + 7 Versuche nach Meiler

Segontin-
Versuche { x ———— x 0,01 % $CaCl_2$ } Mittelwert aus je 10-11 Versuchen
 { □ ———— □ 0,02 % $CaCl_2$ }
 { ○ ———— ○ 0,03 % $CaCl_2$ } Mittelwert von 2 Versuchen
 { ▽ ———— ▽ 0,04 % $CaCl_2$ }

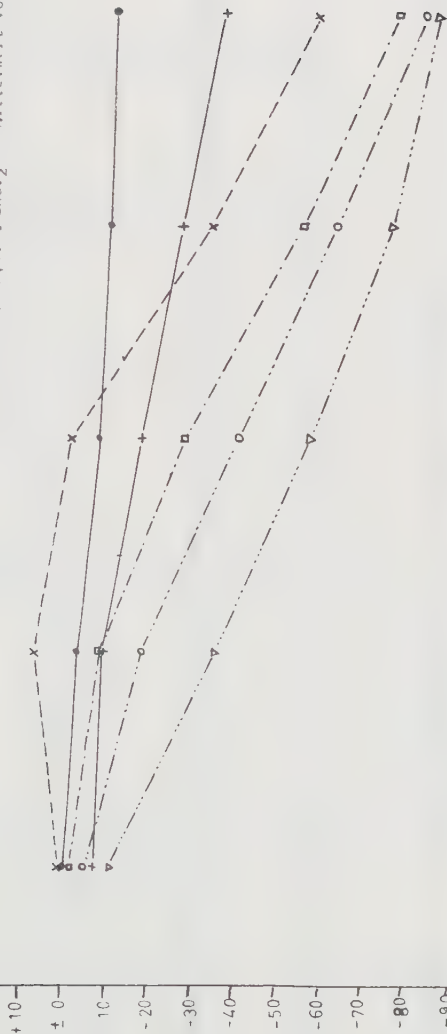


Abb. 23 ΔV_{Min} % unter versch. Segontin-Dosen gegen Tyrode I_{a2} jeweils bei $p_A = 30$ cm H_2O in Mittelwerten aus je 10 - 14 Versuchen mit versch. $CaCl_2$ -Gehalt. Zum Vergleich dazu ΔV_{Min} % in den Dehnungszyklen Nr. 3-7 gegen Cyclos 2 (Tyrode I_{a2}) bei Leerversuchen.

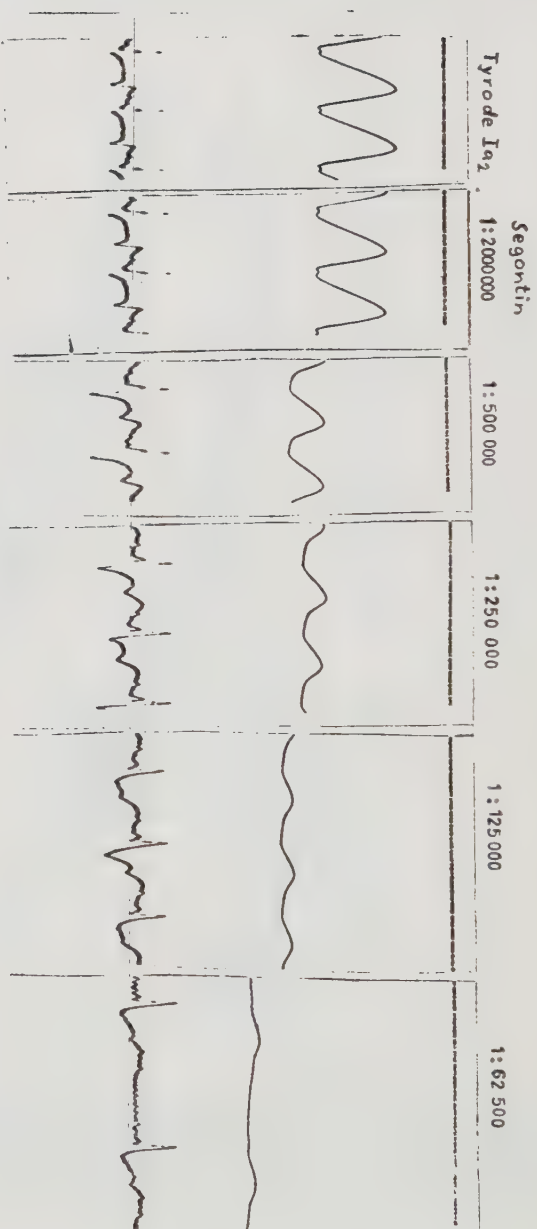


Abb. 25 V39. Ekg unter Tyrolde und verschiedenen Segontin-Konzentrationen jeweils bei $P_A = 50 \text{ cm H}_2\text{O}$. (Herz ist gegen Ende undicht - siehe Volumkurve)

Segontin

1:250 000

1:125 000

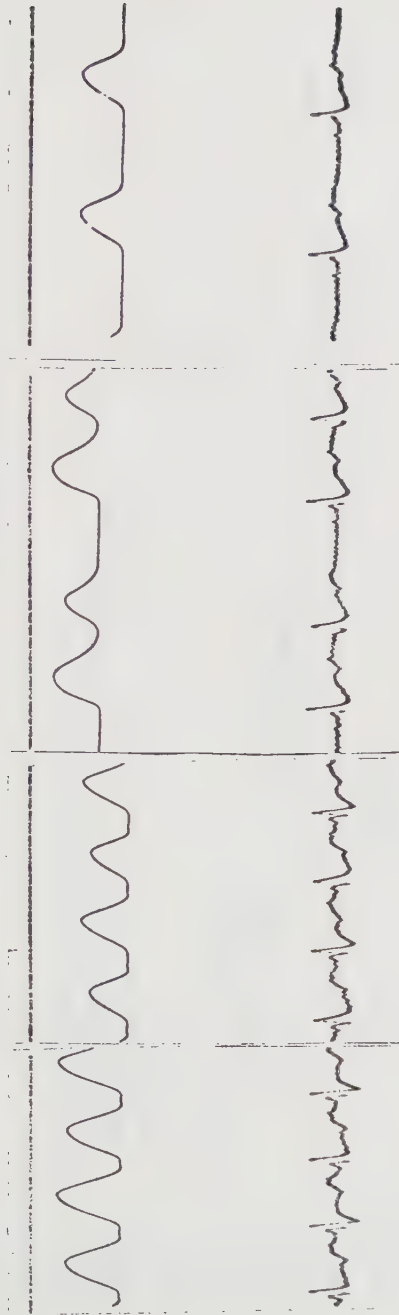
1:62 500

1:62 500

$P_A = 10 \text{ cm H}_2\text{O (aufsteigend)}$

$P_A = 5 \text{ cm H}_2\text{O (aufsteigend)}$

$P_A = 10 \text{ cm H}_2\text{O (aufsteigend)}$



Alternans

Alternans

3:2 Block

2:1 Block

Abb. 24 Volumkurven und Ekg von V 39

QT
Sec

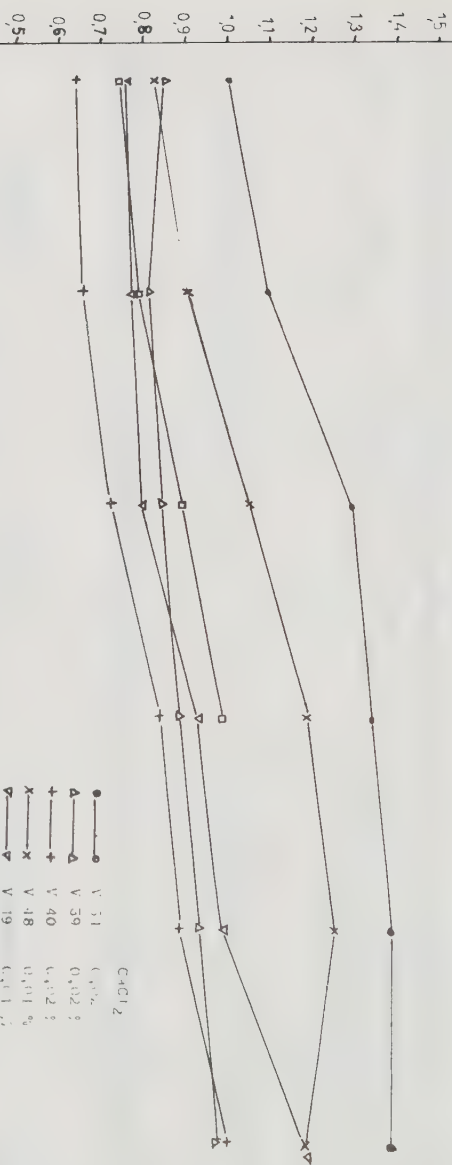
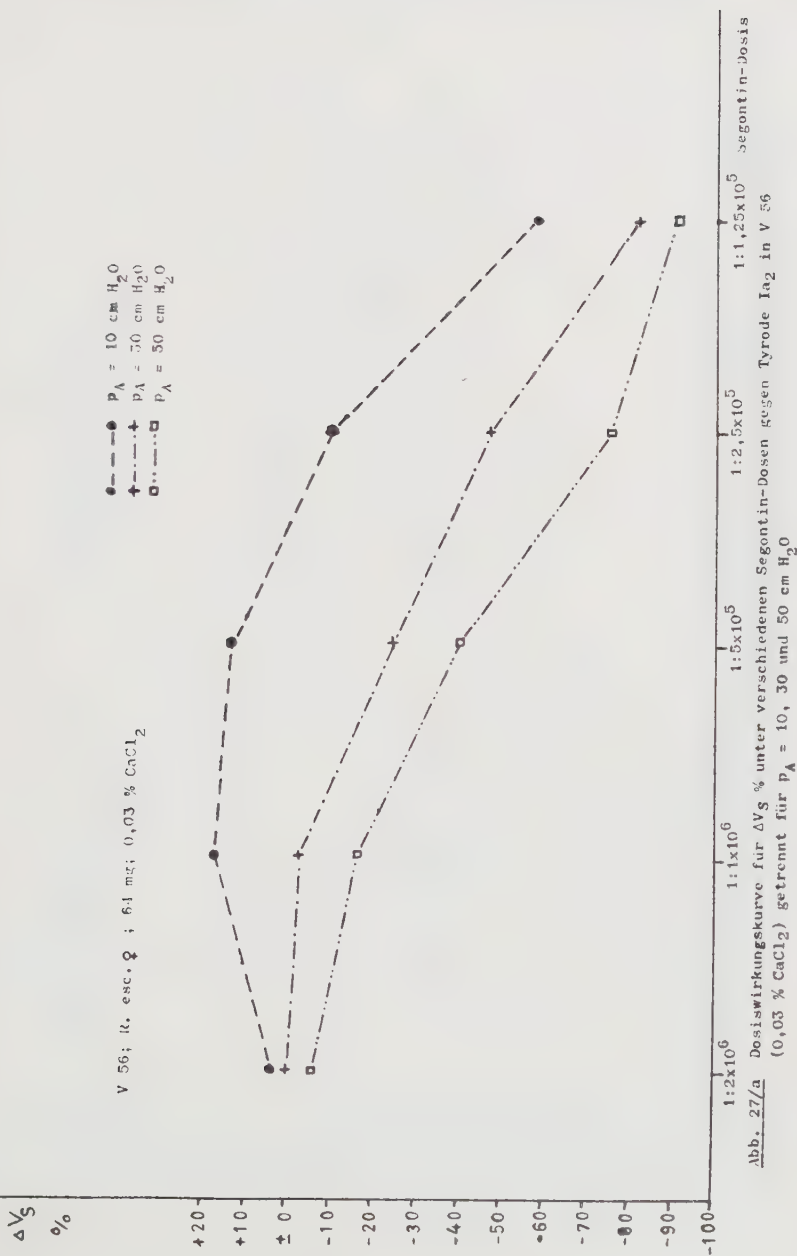


Abb. 26 Die QT-Zeit der 2. Periode Tag und in Abhängigkeit von der Seconlinpositis (jeweils bei $P_A = 30$ cm H_{20} gemessen)

Period Tag
Section 1
1:2810⁹
Section 2
1:1810⁹
Section 3
1:5810⁹
1: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7



$\bullet$ $p_A = 10 \text{ cm H}_2\text{O}$
 $+$ $p_A = 30 \text{ cm H}_2\text{O}$
 Δ $p_A = 50 \text{ cm H}_2\text{O}$

V 70; R. esc. φ ; 85 mg; 0,01 % CaCl_2



1:2x10⁶ 1:1x10⁶ 1:5x10⁵ 1:2,5x10⁵ 1:1,25x10⁵ Segontin-Konz.
 Abb. 27/b Dosis-Wirkungskurve für ΔV_S % unter Versuch. Segontin-Dosen gegen Tyrode Ia₂
 in V 70, getrennt für $p_A = 10, 30$ und $50 \text{ cm H}_2\text{O}$

ΔV_S
%

+60
+50
+40
+30
+20
+10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
-80
-90



1:2x10⁶ 1:1x10⁶ 1:5x10⁵ 1:2,5x10⁵ 1:1,25x10⁵ Segontin

Abb. 28

Dosiswirkungskurve und Streuungsbreite von ΔV_{S_0} unter versch. Segontin-Konz.
Gegenüber Tyrode Ia₂ als Mittelwert von 13 Versuchen mit 0,03 % CaCl_2 jeweils bei $p_A = 10 \text{ cm H}_2\text{O}$

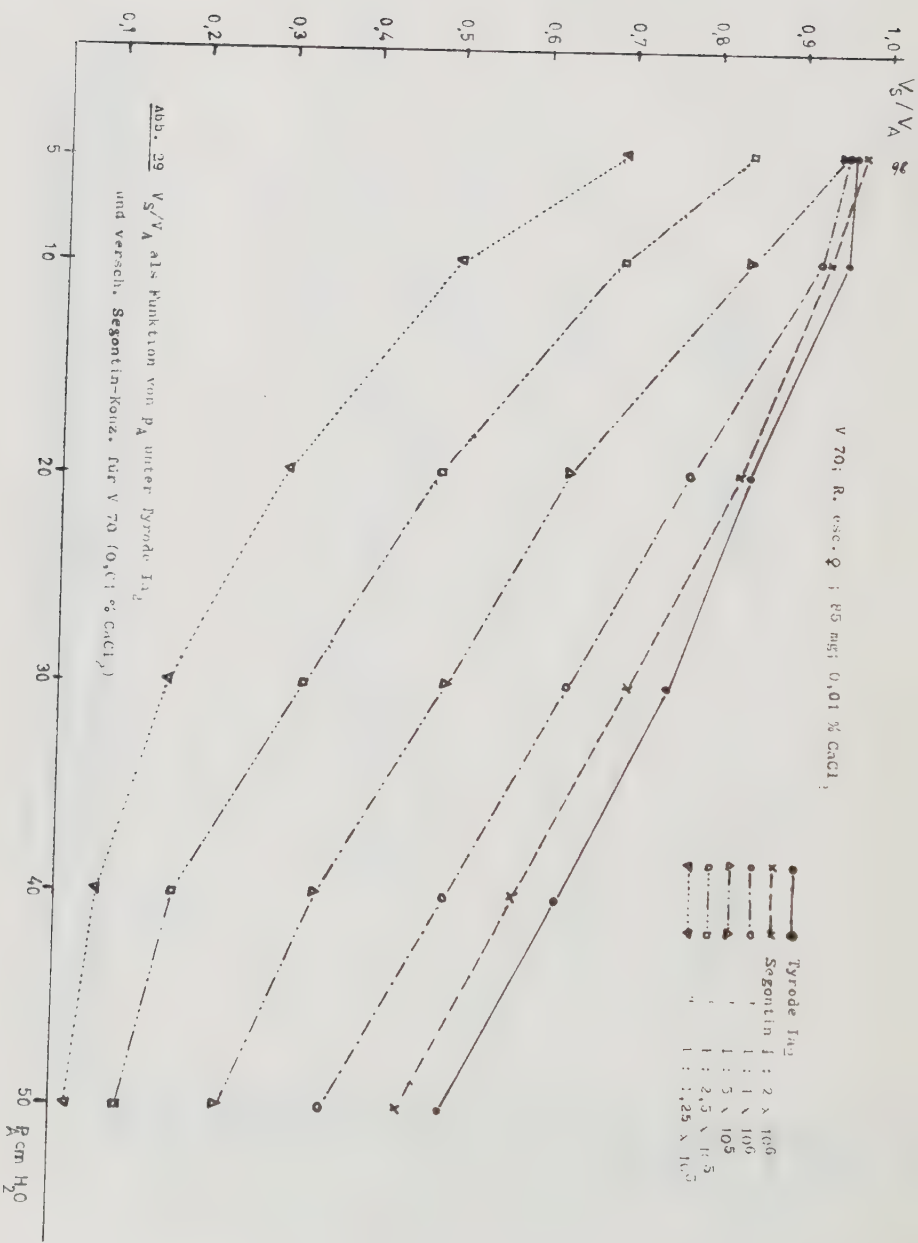
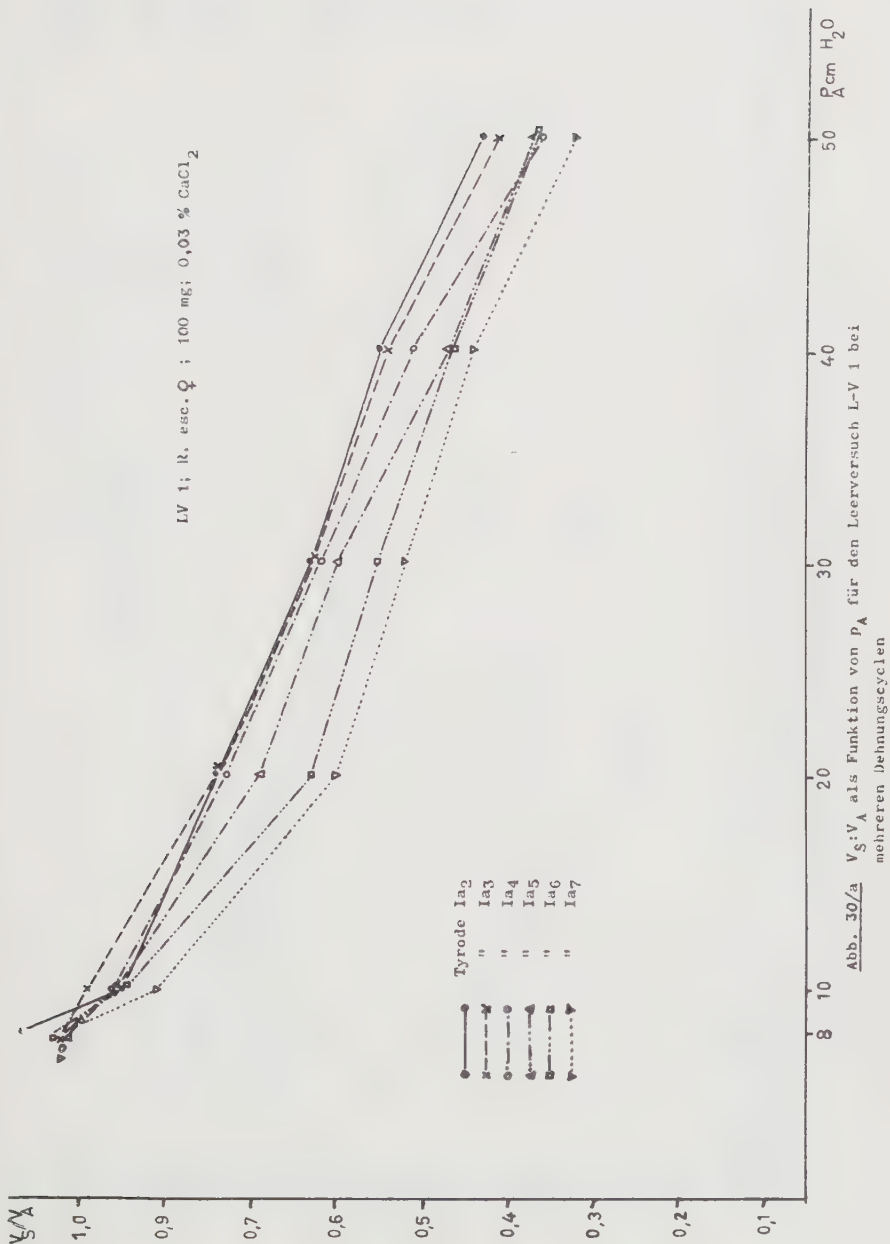
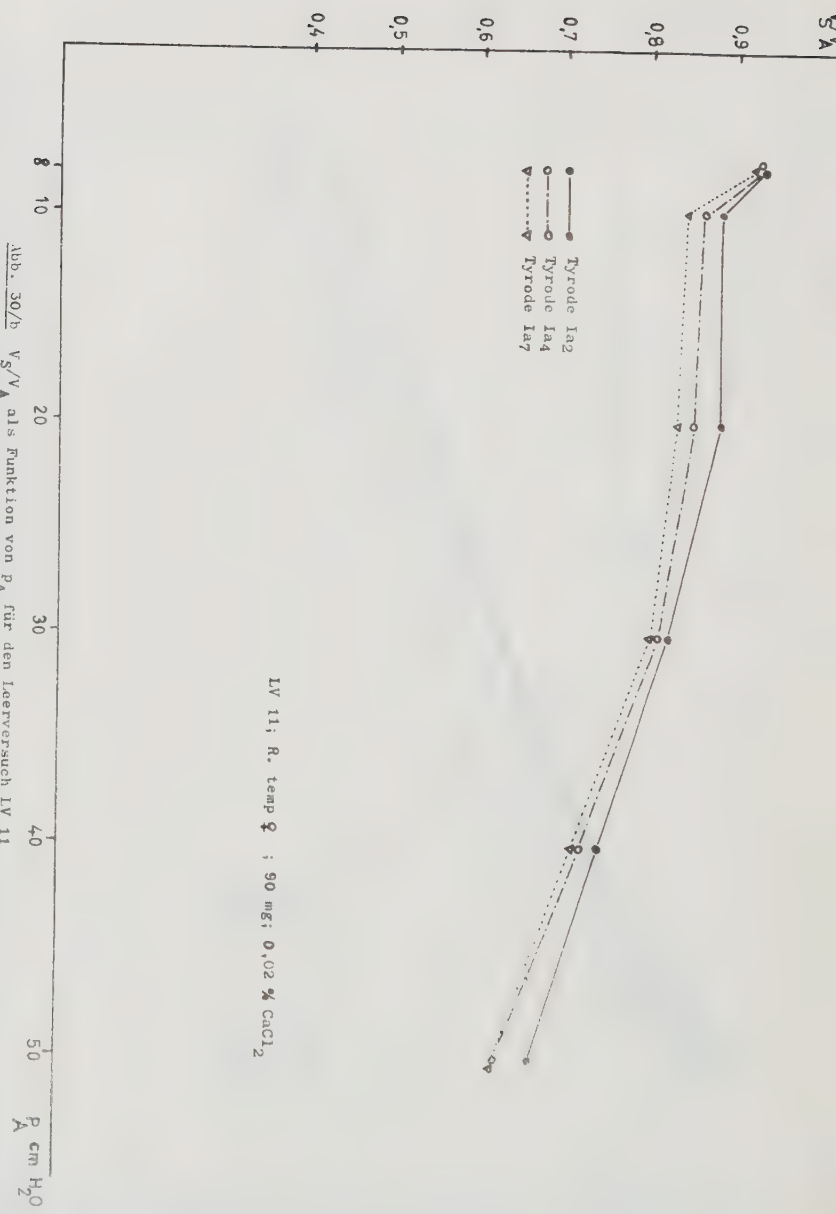


Abb. 29 V_S/V_A als Funktion von R_A unter Tyrode $\text{I}_{1/2}$
 und versch. Segontin-Konz. für V 70 (0,1 % CaCl_2)





LV 11; R. temp $\varnothing$; 90 mg; 0,02 % $CaCl_2$

Abb. 30/b
 S/V_A als Funktion von P_A für den Leerversuch LV 11
 (der Übersichtlichkeit halber nur für 3 Dehnungszyklen)

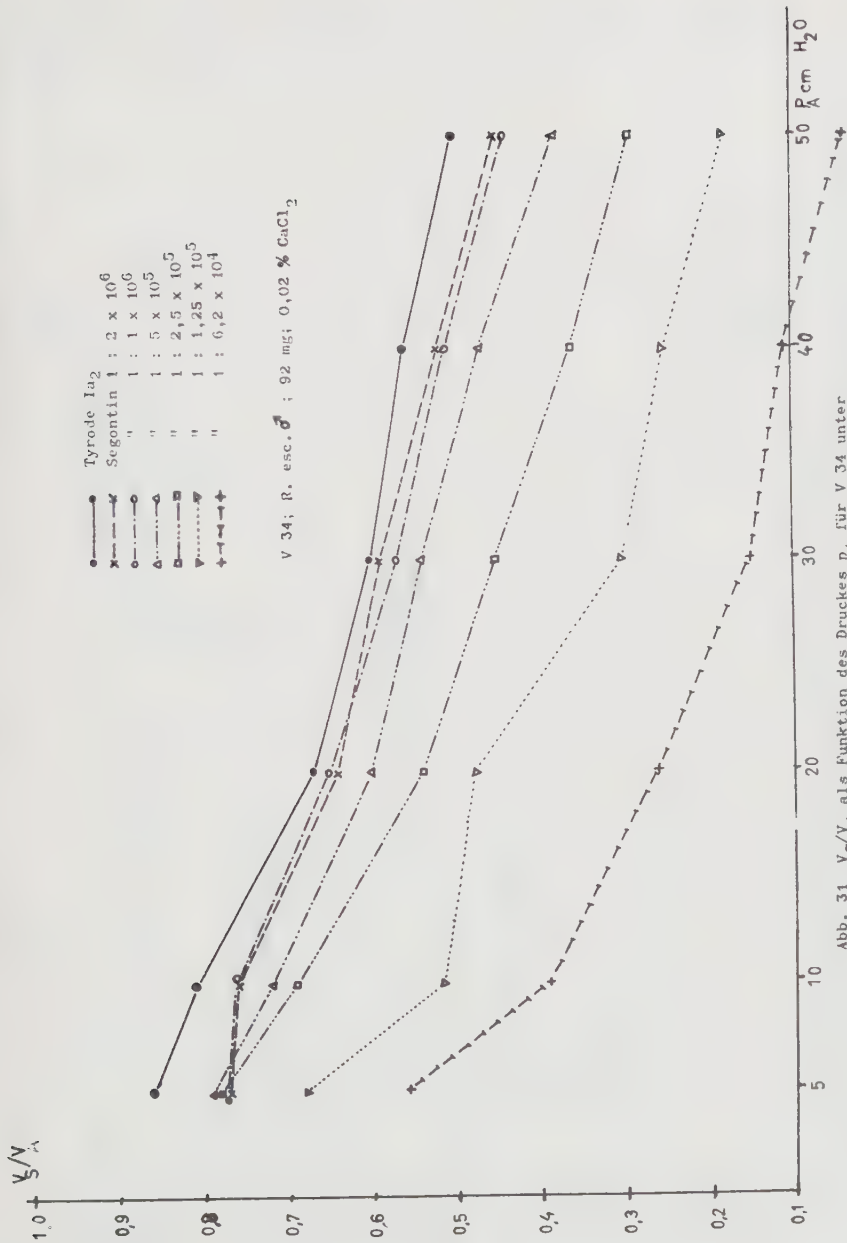


Abb. 31 ψ/ψ_A als Funktion des Druckes p_A für V 34 unter Tyrode Ia₂ u. versch. Segontin-Konz.

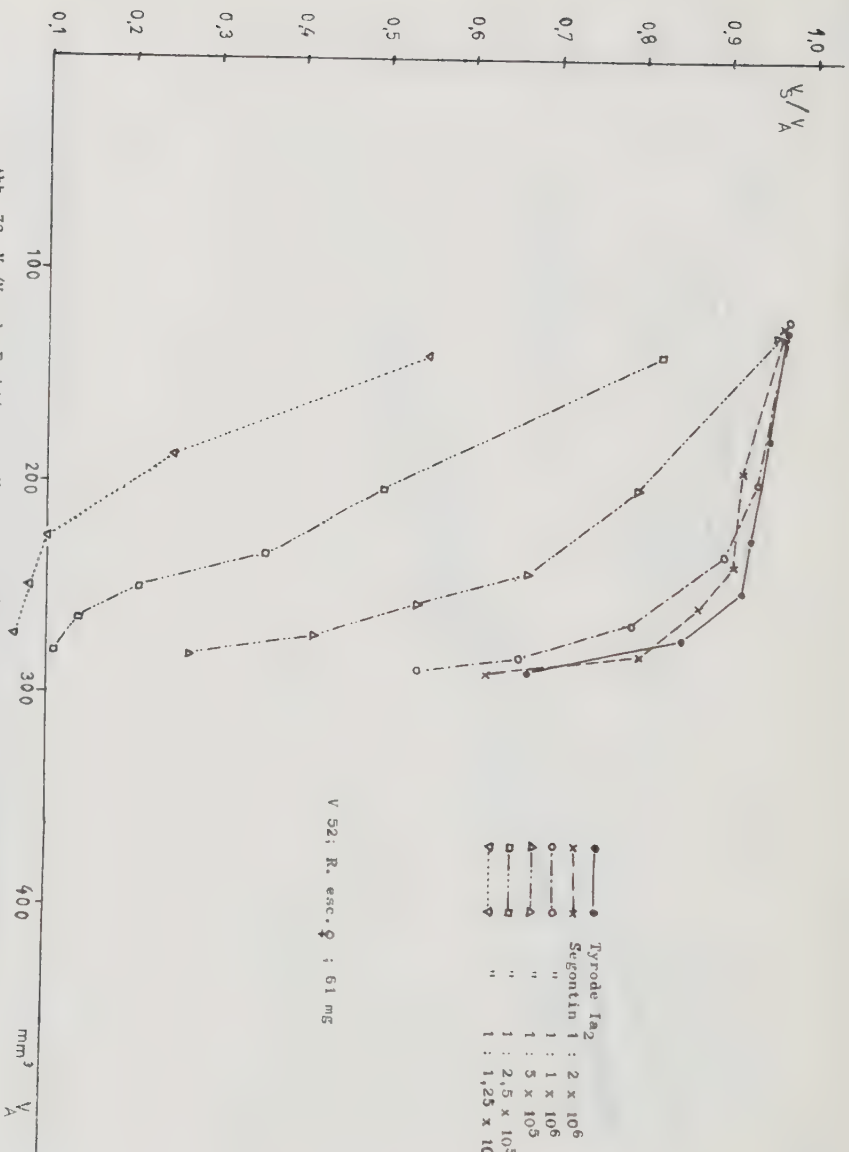
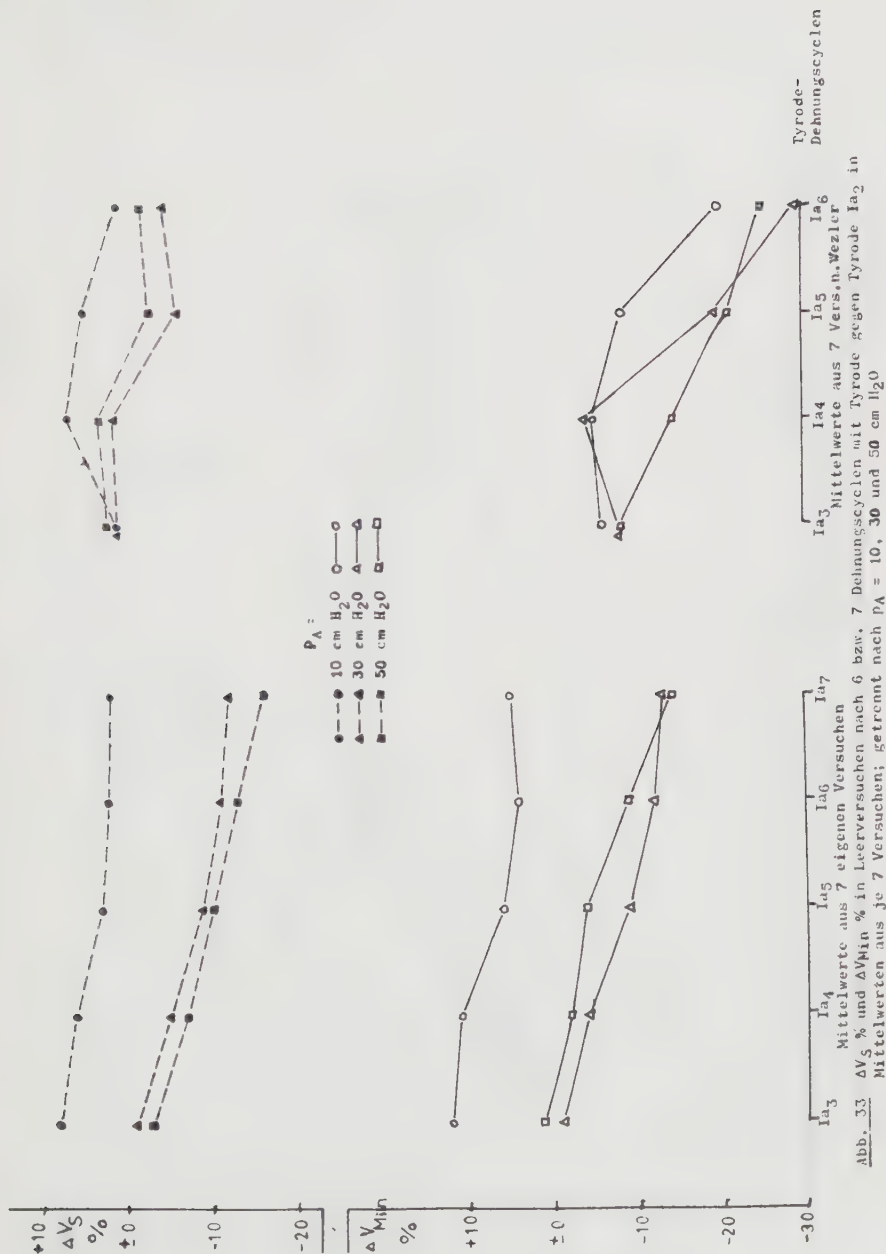


Abb. 32 V_g/V_A als Funktion von V für V 52 (0,05 % CaCl_2) unter Tyrode Ia₂ und versch. Segontin-Konz.



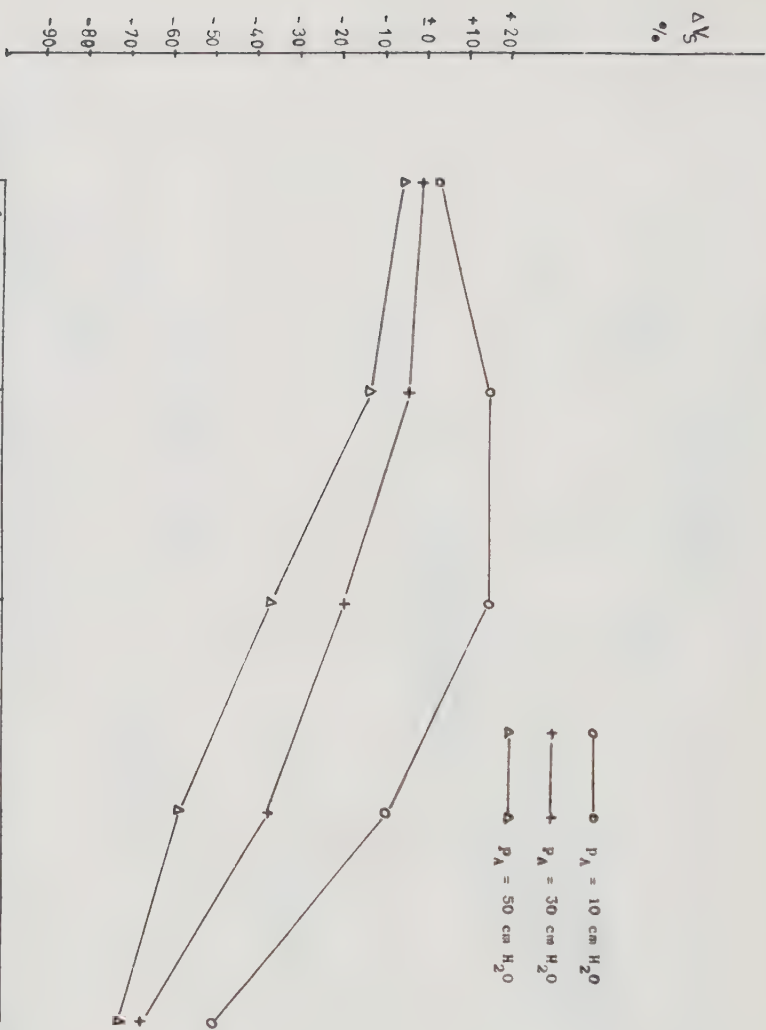


Abb. 34 $\Delta V \%$ unter versch. Segontin-Dosen gegen Tyrode Iag getrennt nach $P_A = 10, 30$ und $50 \text{ cm H}_2\text{O}$.
 Mittelwerte aus 13 Versuchen mit 0,03 % CaCl_2 korrigiert um die in Leerversuchen eingetretenen
 Veränderungen des V_S .

